

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

VALORACION
DEL ESTADO INMUNOLOGICO
DE PACIENTES QUIRURGICOS
SOMETIDOS A
NUTRICION PARENTERAL TOTAL

TOMO I

JOSE MARIA MENENDEZ RUBIO

SEPTIEMBRE 1992

DEDICATORIA

A mi padre "in memoriam"

A mi tío Santiago "in memoriam"

A mi madre

A mi esposa Leonor

A mis hijos José María y Pablo

A Cristina y Santiago

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Don Felipe de la Cruz Caro, ejemplo vivificante como persona y como profesional. Todo mi agradecimiento y respeto por las múltiples enseñanzas que, en tantas ocasiones y circunstancias, me ha impartido.

A mis amigos, y compañeros, componentes del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo A de la C.S. 12 de Octubre por el apoyo que me han demostrado: Dr. F. de la Cruz Vigo, Dr. J.I. Martínez Pueyo, Dr. J.P. Simón Arnanz y Dr. P. Yuste García.

A los médicos residentes por la silenciosa y desinteresada colaboración que me han prestado: Dr. M. Martín, Dr. F. Lapuente Dr. R. Pardo y Dr. R. Gálvez.

A los doctores Arnaiz, Regueiro y Corell, pertenecientes al Servicio de Inmunología, por haberme permitido no sólo realizar las singulares pruebas analíticas sino, además, hacerme comprender sus significados.

Al Servicio de Farmacia, y muy especialmente a la Dra. Marfagón, por su gentileza en la preparación extraordinaria de las soluciones nutrientes parenterales específicamente diseñadas.

Al Dr. J. Masset, bioestadístico, por las interpretaciones matemáticas que me ha proporcionado y por las horas que he economizado con sus cálculos automatizados.

A los anónimos representantes de los laboratorios que tanta bibliografía me han facilitado.

A todos ellos mi más sincero y profundo agradecimiento.

PROLOGO

En el proyecto original para la realización de la tesis doctoral se plantearon cuatro cuestiones básicas:

- Que el tema correspondiese a intereses profesionales relacionados con mi especialidad quirúrgica.

Desde mi época de residente de Cirugía me han interesado profundamente los problemas metabólicos y nutricionales de los pacientes en el periodo postoperatorio. Constituían un tema apasionante donde se entrelazaban la fisiopatología, las dudas, las preguntas sin respuesta... Fruto de estas disquisiciones mentales surgió, años más tarde, la tesina de licenciatura ("Aportación al estudio de la Nutrición Parenteral").

Pero, una vez dilucidadas parcialmente ciertas lagunas cognoscitivas surgió un nuevo reto epistemológico: Las aplicaciones al campo quirúrgico de una ciencia eminentemente médica, la Inmunología; gran desconocida, en aquellos momentos y aún en la actualidad, para el doctorando. En un intento de actualizar y amplificar mis conocimientos sobre la funcionalidad de la unidad orgánica, me decidí a emprender el largo y laborioso camino de comprender, o al menos vislumbrar, las hipotéticas interrelaciones que pudieran existir entre el estado nutricional y el sistema inmunitario, núcleo central y fundamental de la tesis.

- Que los recursos humanos, imprescindibles para llevar a efecto el estudio clínico, resultasen asequibles, respetando las más estrictas normas bioéticas y excluyendo cualquier tipo de experimentación que pudiese resultar adversa para las personas incluidas en el mismo.

- Que los recursos materiales y bibliográficos fuesen accesibles, en justa lógica con la frase de Claude Bernard: ".Quien no sabe lo que busca, no entiende lo que encuentra..."

- Que el diseño metodológico y el análisis de los resultados obtenidos se encuadrasen en el más estricto método científico.

PROLOGO

De la conjugación, más o menos ortodoxa, de las cuestiones planteadas surgió la estructura dual de la tesis:

- Una primera parte (INTRODUCCION, INTERVENCION QUIRURGICA, ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO) en la que se exponen los fundamentos fisiológicos y experimentales.

- Una segunda parte (MATERIAL Y METODOS, RESULTADOS, DISCUSION, CONCLUSIONES) en la que se analizan y comparan los resultados obtenidos.

INDICE

Capítulo I.- INTRODUCCION

- La Cirugía, concepto actual	1
- La Cirugía y el estado nutricional	7
- La Cirugía y el sistema inmunitario	27
- La Cirugía y la nutrición parenteral	35

Capítulo II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- Generalidades	47
- Estímulos desencadenantes	51
- Alteraciones neuroendocrinas	54
Estímulos preoperatorios	54
Estímulos peroperatorios	60
- Anestesia	60
- Temperatura ambiental	63
- Factores humorales locales	66
- Estímulos nerviosos	67
- Alteraciones neurológicas	73
Sistema nervioso central	73
Sistema nervioso vegetativo	73
- Alteraciones endocrinológicas	81
Nivel endocrino central	81
Nivel endocrino sistémico	92
Interrelaciones endocrinológicas	181

INDICE

- Alteraciones metabólicas	193
Metabolismo glicídico	193
Metabolismo lipídico	226
Metabolismo proteico	274
Equilibrios hidroelectrolítico y ácido-base	343
Metabolismo de oligoelementos	398
- Alteraciones inmunológicas	436
Inmunidad inespecífica	444
Inmunidad específica celular	464
Inmunidad específica humoral	485

Capítulo III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

- Estado nutricional	497
- Desnutrición	502
- Desnutrición proteico-energética y sistema inmunitario ...	524
Alteraciones anatomopatológicas de órganos linfoides	531
Alteraciones de la inmunidad inespecífica	532
Alteraciones de la inmunidad específica	537
Mecanismos etiopatogénicos	551
- Elementos nutrientes y respuesta inmunitaria	561
Lípidos	561
Aminoácidos	581
Minerales	588
Oligoelementos	594
Vitaminas	625

INDICE

Capítulo IV.- MATERIAL Y METODOS

- Diseño metodológico	668
- Parámetros evaluados	672
Antropométricos	673
- Masa corporal total	675
- Masas corporales parciales	677
Analíticos	689
- Urinarios	695
- Citología hemática	702
- Bioquímica sanguínea	703
Inmunológicos	706
- Inmunidad celular	709
- Inmunidad humoral	717
- Inmunidad integrada	720
- Protocolo nutricional	723
Componente glicídico	724
Componente lipídico	728
Componente proteico	739
Componente hidroelectrolítico	751
Componente de oligoelementos	754
Componente vitamínico	756
Sistema de perfusión	801
- Bolsa de nutrición	801
- Bomba de administración	808
- Catéter intravenoso	809

INDICE

- Controles pernutricionales	810
- Análisis estadístico	811

Capítulo V.- RESULTADOS

- Generalidades	814
- Tablas estadísticas	822
- Resultados preoperatorios	900
- Masa corporal total	900
- Masas corporales parciales	901
- Inmunidad mediada por células	905
- Inmunidad humoral	907
- Inmunidad integrada	908
- Resumen	909
- Resultados postoperatorios	911
- Masa corporal total	911
- Masas corporales parciales	911
- Inmunidad mediada por células	927
- Inmunidad humoral	934
- Inmunidad integrada	937
- Resumen	938
- Correlaciones	940

Capítulo VI.- DISCUSION

- Estadío preoperatorio	985
-------------------------------	-----

INDICE

- Masa corporal total	986
- Masas corporales parciales	987
- Inmunidad mediada por células	1002
- Inmunidad humoral	1009
- Inmunidad integrada	1013
- Resumen	1013
- Estadío postoperatorio	1014
- Masa corporal total	1014
- Masas corporales parciales	1015
- Inmunidad mediada por células	1067
- Inmunidad humoral	1082
- Inmunidad integrada	1088
- Resumen	1090
- Complicaciones	1090
<u>Capítulo VII.- CONCLUSIONES</u>	1091
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	1094

I.- INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION

En un estricto sentido etimológico, la palabra CIRUGIA deriva del término griego χειρουργία (kheirourgia), compuesto de los vocablos χεῖρ (kheir -mano-) y ἐργον (ergon -trabajo-).

Aun cuando toda definición etimológica implica imperfección, dado que no indica la esencia de las cosas, durante milenios la CIRUGIA se consideró como aquella parte de la Medicina que, merced a la utilización de las manos o a la manipulación de instrumentos trataría de preservar la salud y conseguir la curación de las enfermedades.

A finales del siglo XIX, en el Hôtel Dieu de París, Dieulafoy afirmaba peyorativamente: "...Porque es precisamente a nosotros, los médicos, y no a ellos - los cirujanos - a quienes incumbe la mayoría de las veces la difícil misión de establecer indicaciones y contraindicaciones de la operación, y elegir el momento oportuno de armar la mano del cirujano...". En una fatua pretensión de representar la conducta médica como un "hecho de pensar" frente al "hecho de hacer" del cirujano.

Durante muchos siglos, en la larga y azarosa Historia de la Cirugía, la acción manual del cirujano se agotaba en sí misma, sin una adecuada consideración y preparación del paciente, y sin una posterior trascendencia. Para el cirujano, en una acción casi siempre apresurada, el último gesto operativo era el fin de su intervención, limitándose a esta participación meramente técnica. No pocos "quirurgos" basaban su ejercicio profesional en el concepto localista de la enfermedad, ciñéndose a la mutilación -parcial o total- de los órganos, al establecer una absoluta relación causal entre el foco lesional y el "todo" de la enfermedad. Dando lugar a una auténtica situación de vasallaje, en que al cirujano se le considera única y exclusivamente como un técnico anatómico "in vivo", recibiendo prestadas la globalidad de ideas originales sobre la

I.- INTRODUCCION

etiología, patogenia, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades.

En el complicado proceso que ha dado origen a la Cirugía actual, se han ido jalonando - a modo de complejos procesos gestacionales - una serie de acontecimientos fundamentales, que han permitido el continuo y exuberante desarrollo de la Patología Quirúrgica contemporánea:

- La descripción de una verdadera Anatomía Humana, a cargo de Vesalio (1514-64) en su clásico "De humani corporis fabrica, libri septen" .

- La investigación de los hechos fisiológicos de órganos y sistemas (Harvey 1578-1657, Reaumur 1683-1757, Spallanzani 1729-1799, Claude Bernard 1813-73).

- La definición de la lesión anatomopatológica, iniciada por Morgagni (1682-1771) y plasmada en su obra "De sedibus et causis morborum per Anatomem indagatis" . La teoría patogénica celular de Virchow (1821-1902).

- La supresión del dolor operatorio (Wells 1845, Morton 1846).

- El dominio de las infecciones quirúrgicas (Pasteur 1822-1895, Lister 1827-92, Von Bergmann 1836-1907, Fleming 1824-75, Domagk 1895-1964).

I.- INTRODUCCION

En la actualidad, la CIRUGIA debe ser considerada y valorada - siguiendo el concepto de Durán Sacristán - como:

CIENCIA

Por cuanto implica dos condiciones: La limitación de los objetos - que es lo concreto de la Ciencia - y la determinación de sus relaciones recíprocas - que es lo abstracto de la misma -.

Es Ciencia por cuanto busca las leyes naturales, aplicando para ello una metodología científica; porque constituye un cuerpo organizado y sistemático de conocimientos, haciendo uso de leyes y principios generales, porque busca la verdad objetiva y experimental; porque hace preguntas a la Naturaleza y obtiene respuestas; porque crea hipótesis a través de la observación y experimentación confirmándolas o rechazándolas; porque deslinda lo verdadero de lo falso.

Ya Bichat, a principios del siglo pasado, exponía: "... La Cirugía comparte con la Medicina todos sus grandes preceptos, pues el Arte de curar es un tronco del cual la Medicina y la Cirugía son las ramas, esas ramas se entrelazan por todas las partes, se confunden...". O como afirma Durán Sacristán (1983)^{1,2,3,4}: " El cirujano trata problemas análogos a los de la Medicina y bajo los mismos puntos de vista fisiopatológicos y clínicos, aportando para su solución la técnica operatoria cuando es aconsejable, de manera fundamental - pero no exclusiva - ya que también maneja diversos métodos terapéuticos de manera complementaria o a veces única ".

TECNICA

Porque exige un conjunto de normas de pericia y de habilidad, para utilizar los procedimientos de los que se sirve la Cien-

I.- INTRODUCCION

cia o el Arte; porque inventa técnicas e instrumentos para su práctica, aprovechando los diversos conocimientos científicos y obteniendo de ellos una aplicación práctica, lo que fomenta el desarrollo.

Pero la mano no constituye en sí misma otra cosa que el auxiliar de nuestro pensamiento. En frase de López Ibor⁹ "...:" La inquisición operativa no empieza en las manos, sino en la inteligencia, pues las manos no hacen sino dibujar sobre la carne do-
liente los silogismos que ocurren en la mente del cirujano ".

ARTE

En la medida en que muchas veces comporta acciones humanas bastante libres de reglamentación, en las que se pone en eviden-
cia la capacidad y sensibilidad creadoras del hombre, bajo for-
mas diferentes de manifestarse las mismas.

"Ser cirujano no es mover las manos en una región anatómica, sino moverlas con euritmia - conjuntamente con su cinesia -, con eunoia y con eubulia - con técnica operatoria -, con profundo saber científico y con preponderante consideración del bien del enfermo" (Laín Entralgo)⁸ "....

HUMANISMO

Por cuanto los saberes científicos y técnicos se aplican con plena responsabilidad a las necesidades del hombre, estimado como persona, es decir, como entidad psicofísica con su realidad histórico-social. Es humanismo por cuanto comporta una actitud que emana del propio ser del hombre para el hombre.

"Cada enfermo es una experiencia singular, que sólo puede comprender otro hombre, lo que exige establecer un diálogo huma

I.- INTRODUCCION

no sobre el drama viviente de su enfermedad" (Lafuente Chaos)
* * * * *

EMPIRISMO

La Cirugía emite múltiples hipótesis "ad hoc", empíricas, inexplicables, que se aceptan y aplican por sus buenos resultados, transmitidos en el devenir del tiempo y que, poco a poco, van dejando su carácter empírico con el desarrollo de la investigación.

Teleológicamente, LA CIRUGIA TIENE UNA UNICA Y SUBLIME FINALIDAD: CURAR, ALIVIAR O CONSOLAR - EN INTEGRADA VISION HUMANIS
TICA DE LA MEDICINA. (Duhamel)

I.- INTRODUCCION

La Cirugía y el estado nutricional

Una primera aproximación efectiva al conocimiento de la respuesta biológica a la agresión quirúrgica o accidental, se inicia con Cuthbertson en la Glasgow Royal Infirmary, donde años antes ejerciera como cirujano Lister.

Cuthbertson (1932)''''''en observaciones efectuadas sobre pacientes con fracturas de los huesos largos, detectó que en estas circunstancias se producía un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno, potasio y fósforo, lo que condicionaba un balance nitrogenado negativo. Esta pérdida nitrogenada se presentaba en un periodo inicial tras el traumatismo, perdurando seis u ocho días, y que podía corresponder a una destrucción del tejido proteico orgánico. A este periodo inmediato posttraumático, lo denominó " Fase catabólica ", interpretándolo como constituyente de una respuesta metabólica general frente a la agresión traumática.

El trabajo de Cuthbertson, al margen de constituir la base para todas las modernas aportaciones al conocimiento de la respuesta metabólica a la agresión, tuvo el mérito de abandonar el método o camino de las explicaciones meramente teóricas, optando por una metodología simplemente descriptiva de los hechos acaecidos.

Leriche'''''' , el día 9 de Octubre de 1933, en el anfiteatro de la Facultad de Medicina de París, propuso la investigación sistemática de las etapas de la enfermedad biológica que desencadenaba la agresión quirúrgica. Comenta entonces que "... nuestros actos quirúrgicos cambian por un instante el equilibrio preestablecido de nuestros humores y de nuestras funciones; ellos crean una fisiología nueva que estrechamente regula la armonía de las reparaciones..." , proponiendo el término de " Enfermedad biológica desencadenada por la operación " para designar al conjunto de al -

I.- INTRODUCCION

teraciones que acontecen en el organismo "agredido".

Al año siguiente, en concreto el día 8 de Marzo de 1934, ante la Societè de Chirurgie de Lyon, Leriche⁹ "...presenta una comunicación titulada " La maladie postopératoire ", en la que pone de manifiesto que la operación solamente es local en apariencia, ya que se sigue de reacciones generales hasta que el paciente entra en la convalecencia; y entonces, es evidente por su aspecto, que el enfermo " viene de hacer una enfermedad general ". Estima en un principio, que la génesis del síndrome clínico (oliguria, tendencia a la azoemia, acidosis, hiperglucemia, reducción de la cloremia y ausencia de cloro en orina) es el resultado de la conjugación de ciertos factores primarios (humoral, vasomotor, hemoleucocitario) con otros secundarios (azoemia, acidosis, hiperglucemia)

Posteriormente, destacará la primacía del factor vasomotor como trastorno básico inducido por la lesión quirúrgica, considerándolo como un " apartado " de la "enfermedad vasomotora posttraumática" en el sentir del autor. En base a esta hipótesis, durante el periodo postoperatorio se podrían diferenciar una fase inicial de vasoconstricción seguida de una ulterior fase de vasodilatación. E incluso las alteraciones bioquímicas y celulares hemáticas - conocidas en aquellos tiempos - se explicarían en base a una vía refleja, cuyos arcos al inflexionarse no sobrepasarían el nivel medular, perteneciendo al sistema nervioso vegetativo.

La tesis de Leriche - reflexológica periférica -, se basaba fundamentalmente en hechos clínicos del periodo postoperatorio, así como en algunos datos experimentales del fisiólogo Albert, de la Universidad de Lieja. Indudablemente influenciado por el extraordinario interés que la Cirugía del sistema vegetativo despertó en su época, por lo que resultaban supervalorados los factores vasomotores

I.- INTRODUCCION

Una discreta variante de la concepción de Leriche, resultó la hipótesis de Reilly, que con un fundamento más experimental que clínico, pretendía explicar la reacción orgánica postagresión como el resultado de un fenómeno de irritación directa de los elementos simpáticos, que daría lugar a reflejos de inflexión espinal y de carácter patológico, inducirían vasodilatación periférica y, con ello, alteraciones patológicas en las que la anoxia jugaría un papel muy importante; estos reflejos tendrían una gran capacidad de difusión orgánica.

Integrada en el contexto de las concepciones patogénicas excesivamente teóricas, de una primacía casi absoluta del sistema nervioso en el mecanismo de la respuesta biológica frente a la agresión, igualmente se situaría la tesis de Speransky, discípulo de Pavlov. Frente a las ideas de Leriche y Reilly, según las cuales los reflejos se inflexionarían a nivel medular, la escuela rusa intenta "construir" una reflexología a niveles superiores del sistema nervioso; considerando de suma importancia la intervención de la corteza cerebral - mediante mecanismos corticoviscerales -, así como de la red unitaria, y múltiplemente anudada, que en el desarrollo de esta respuesta constituirían el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el sistema vegetativo.

Indudablemente, Speransky junto con la escuela rusa de Fisiología tuvo el mérito de incidir sobre la importancia de la mutua influencia entre la corteza cerebral y las estructuras subcorticales, pero la pretensión de basar la enfermedad en un estado de neurodistrofia, resultó netamente insuficiente.

Los estudios de Hans Selye, que culminaron con la descripción, en 1946, del "Síndrome general de adaptación", proporcionaron en su momento las bases para una descripción ordenada de las

I.- INTRODUCCION

alteraciones metabólicas que acompañan a los traumatismos, señalando la importancia de las hormonas corticales de las glándulas suprarrenales en las respuestas defensivas orgánicas (trabajos anteriores de Cannon, ya habían indicado la trascendencia de la secreción medular de las suprarrenales en la respuesta a la agresión - adrenalina y reacción de huída o lucha -). Comentaba Selye "... la corteza suprarrenal florece frente a la agresión ..." .

El mismo autor, define el concepto de stress como la suma de todos los cambios biológicos no específicos causados por la función o por lesión, es decir, como la respuesta general e inespecífica del organismo a la agresión, y a este conjunto reactivo le denomina " síndrome general de adaptación ". Los estímulos potencialmente nocivos, poseerían dos tipos de actividad: a) actividad especifica para cada estímulo. b) actividad inespecífica, común a variados estímulos - stress action -.

La demostración de una relación entre la hipófisis y las suprarrenales en la respuesta a la agresión (stress reaction) pronto fué establecida (ya era conocido previamente, que la hipofisectomía producía una atrofia de la corteza suprarrenal), y Selye comprobó que, tanto la hipofisectomía como la adrenalectomía, bloqueaban la respuesta al stress.

Los dos aspectos más importantes de la teoría de Selye, es decir, su concepción de la respuesta a la agresión y la existencia de enfermedades por adaptación, fueron acogidas con gran entusiasmo cuando fueron formuladas. Sin embargo, estas interpretaciones demasiado especulativas y pretenciosas, de llegar a una nueva visión de la enfermedad - como consecuencia de la adaptación -, no pudieron resistir las comprobaciones críticas.

La respuesta a la agresión quirúrgica, no puede ser encuadrada en el esquema del síndrome general de adaptación, con sus

I.- INTRODUCCION

fases de reacción de alarma (estadios de shock y contrashock), periodo de resistencia y periodo de agotamiento. Por otro lado, la tesis fundamental de Selye justificando la totalidad de la respuesta metabólica a la agresión por la hiperfunción cortical suprarrenal, resultó rebatida al comprobarse que no era debida estrictamente a la hidrocortisona, aunque la presencia de esta hormona resultaba necesaria (acción permisiva de la hidrocortisona).

A pesar de lo cual, todo el ingente esfuerzo acumulativo de experimentos, de bibliografía y de sistematización de la defensa inespecífica merecen ampliamente el respeto y el agradecimiento. Las ideas de Selye, aun cuando fundamentadas en una excesiva especulación, cumplieron con la importante misión de estimular numerosas investigaciones en el campo del metabolismo del paciente operado.

Laborit, en 1946, en un intento de síntesis entre la concepción de Leriche (papel fundamental del sistema nervioso vegetativo) y la concepción de Selye (predominio del eje hipófisis-su^{pr}arrenal), propugnará la teoría de " la reacción oscilante post-agresiva ". Según la cual, el estado fisiológico sería la consecuencia de una alternancia armoniosa entre las actividades simpática y vagal; la respuesta a la agresión, sería el resultado de una supresión momentánea de este equilibrio dinámico, entre cuyos límites de oscilación quedaría comprendida la homeostasis, en el sentir de Cannon.

En la hipótesis de Laborit, la respuesta a la agresión se produciría en dos fases perfectamente delimitadas y sucesivas en el tiempo: 1ª Fase de predominio simpático, con liberación masiva de adrenalina, unas veces suficiente ("shock latente") para conseguir la compensación y otras inadecuada, que daría lugar a un es-

I.- INTRODUCCION

tado de shock secundario (vasoconstricción arteriolar, apertura de shunts arteriovenosos, acumulación hemática en áreas capilares, llegada a contracorriente). Tras la respuesta vegetativa, se produciría la respuesta neuroendocrina por activación del eje hipofiso-suprarrenal. En balance global, se trataría, pues, de una fase simpaticomimética y catabólica, dominada por la adrenalina y los glucocorticoides. 2ª.- Fase de predominio vagal, que se alcanzaría tras el paso brusco del predominio simpático al vagal (crisis vagal del cuarto o quinto días), constituyendo una verdadera fase de anabolía. En su conjunto, las dos fases constituirían la "reacción oscilante postagresiva" de Laborit.

En determinadas circunstancias, la reacción puede resultar excesiva, con una fase catabólica persistente - reacción disarmónica - que daría paso al desarrollo de complicaciones postoperatorias. Por ende, el autor distingue en la respuesta a la agresión dos grandes síndromes concatenados: " El síndrome lesional primitivo " consecuencia de la acción de los agentes agresivos sobre el organismo, y " El síndrome reaccional ", constituido por la respuesta orgánica, que puede resultar lesiva para el propio organismo que la ha desarrollado, constituyendo un síndrome lesional secundario.

Soslayando sus excesos especulativos, la teoría de Laborit representa una ampliación de perspectivas, tanto para las tesis vegetativas (Leriche, Reilly, Speransky) como para la tesis endocrinológica (Selye), cumpliendo una importante misión como un neto intento integrador.

Moore¹⁰⁶., el 24 de Octubre de 1952, en una conferencia ante la Excelsior Surgical Society, en la ciudad de Pittsburgh, intenta desentrañar la respuesta biológica a la agresión quirúrgica

I.- INTRODUCCION

haciendo una descripción por fases, relacionándolas con la magnitud de la intervención, mediante el estudio del balance metabólico. Ideas, que ese mismo año, plasma en la monografía " Metabolic response to the Surgery " ¹⁰⁶...

Al año siguiente, Moore expone una teoría sobre las alteraciones metabólicas en la convalecencia quirúrgica, que publica con el título de " Bodily changes in surgical convalescence " ¹⁰⁷...

En años sucesivos y en distintas publicaciones, Moore va desarrollando la correlación entre los hechos clínicos de la convalecencia, los hechos endocrinos y los hechos metabólicos; hipótesis que culminan con la publicación, en 1959, de su obra " Metabolic care of the surgical patient " ¹⁰⁸..., libro que se puede considerar clásico en la Historia de la Cirugía; en donde evitando todo tipo de dogmatismo, teoría inductiva o conceptos autosuficientes, se limita a describir los hechos y sus relaciones causales establecidas correctamente. Obra en donde, además, se crean las bases para realizar los estudios metabólicos y nutricionales en los pacientes quirúrgicos.

En la práctica cotidiana de la Cirugía, fueron pésimamente apreciadas las implicaciones de los primeros estudios de Cuthbertson y Moore sobre la respuesta metabólica a la lesión traumática, accidental o quirúrgica. Durante el primer tercio del presente siglo, la Nutrición se relacionaba de un modo eminente con la Medicina Interna (insuficiencias vitamínicas, tratamiento de la diabetes mellitus...), y a la mayoría de los cirujanos les pasó desapercibido que las formas de desnutrición endémica, observables entre niños pequeños de los países subdesarrollados, se reproducían con suma frecuencia en pacientes que requerían tratamiento quirúrgico, y que también podían ser inducidas por ciertos procedimientos qui-

I.- INTRODUCCION

rúrgicos. El cuidado del paciente, que iba a ser sometido a Cirugía, estaba dirigido fundamentalmente a la realización de una preparación preoperatoria, para restablecer - en lo posible - las funciones deficitarias de los diversos órganos y sistemas, conseguir la normalización del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, así como de la volemia y constantes hematológicas-bioquímicas; se consideraba que con esta preparación, los avances de la Anestesiología y la Reanimación, la realización de una técnica quirúrgica correcta y la utilización de todos los medios terapéuticos del estadio postoperatorio, la Cirugía había alcanzado la máxima perfección posible. Anecdóticamente, a mediados del siglo XVI, el cirujano francés Ambroise Paré había profetizado: " El hombre venda la herida y Dios la cicatriza..." .

Entre los primeros autores que tuvieron en consideración el estado nutricional del paciente, se encuentran Jones & Eaton⁷⁹, que en el año 1933, destacaron la frecuente aparición de hipoproteïnemia en enfermos operados, y la susceptibilidad de los mismos a la administración de grandes volúmenes de solución salina por venoclisis.

Ulteriormente, Mecray & Barden¹⁰³., en 1937, precisan la existencia de una relación inversa entre el tiempo de vaciamiento gástrico y la concentración de proteínas séricas, tanto en el hombre como en el animal de experimentación, tras efectuar una gastroenteroanastomosis simple (gastroenteroanastomosis no permeable); que presentaba diversos grados de edema en relación con la presencia de excesivo líquido en el espacio extravascular.

En el año 1938, Thompson¹⁴⁵., durante estudios con perros hipoproteïnémicos, advirtió que, con frecuencia, se presentaba una dehiscencia de la herida, postulando que los animales hipoprotei -

I.- INTRODUCCION

némicos estaban predispuestos a la eclosión de las heridas abdominales; el estudio histológico reveló un notable retardo de la reacción fibroplástica, con trastornos concomitantes de la cicatrización.

Rhoads¹²⁹., en 1942, comprobó - a través de la utilización de radiografías sucesivas y estudios histológicos seriados - trastornos en la aparición del callo óseo calcificado, en fracturas experimentales en perros hipoproteinélicos.

En animales de laboratorio, a los que se había inducido hipoproteinemia por plasmaféresis, Ravdin (1944)¹²⁷..observó una mayor susceptibilidad a desarrollar un cuadro de shock hemorrágico; resultados equivalentes, clínicamente, obtuvo en el ser humano.

Resultaba evidente, que la cicatrización implica la formación de tejido "nuevo", y que este último necesita "elementos de construcción", bien sea que los obtenga de los alimentos ingeridos o de otros tejidos del propio organismo. Puesto que las sustancias precisas para la cicatrización, son de naturaleza proteica básicamente, no resultaba sorprendente que las proteínas ocupasen un lugar preponderante en los pacientes operados, y que, parte de la utilidad de glúcidos y grasas, obedeciera a su condición de economizadores de proteínas.

Cuando nuevos adelantos tecnológicos, permitieron ampliar los horizontes de la Cirugía, resultó cada vez más evidente que los factores nutricionales, a menudo, podían desempeñar un importante papel en los resultados y recuperación de pacientes operados.

Amplios estudios efectuados en hospitales que atendían a pacientes con enfermedades agudas (Leevy 1965, Bollet 1973, Bistrrian 1974-1976, Hill 1977, Weinsier 1979, Mullen 1979, Reinhardt 1980) y en asilos de ancianos (Shaver 1980), demostraron la elevada prevalencia de desnutrición proteico-calórica (DPC) o protein

I.- INTRODUCCION

caloric malnutrition (PCM).

Leevy (1965)^{9 2}...demostró que los pacientes hospitalizados frecuentemente presentaban reducción de los niveles sanguíneos de vitaminas. Hallazgos posteriormente ratificados por Bollet (1973)^{1 9} entre pacientes ingresados en un área quirúrgica, aportando datos de desnutrición proteico-calórica (DPC) en casi un 20% de dichos enfermos; en el mismo estudio, analizando 351 pacientes de un servicio médico, Bollet encontró que los niveles de hemoglobina, albúmina y vitaminas A-C se hallaban por debajo de los límites normales en un 20-45% de los casos.

En trabajos efectuados en un hospital docente municipal, Bistran (1974)^{1 2}...aporta que, un 45% de los pacientes médicos y un 54% de los pacientes quirúrgicos, presentaban cifras bajas de albúmina sérica. Hallazgos que confirma dos años más tarde^{1 4}..., encontrando desnutrición en el 44% de los pacientes de Medicina General y en el 50% de los pacientes quirúrgicos.

Hill (1977)^{7 0} halló que un 26% de los enfermos del servicio quirúrgico de un hospital docente inglés, presentaban hipoalbumemia.

En el hospital universitario de Alabama, Weinsier (1979)^{1 5 4} refiere que hasta un 43% de pacientes portadores de enfermedades médicas, presentaban hipoalbuminemia a su ingreso. Realizando mediciones nutritivas basales, de un modo consecutivo, halló que estos pacientes cuando permanecían ingresados dos semanas o más tiempo, el 79% presentaban un evidente deterioro de su estado nutricional, puesto de manifiesto por la circunferencia muscular del brazo; el 74% había perdido peso corporal, el 64% tenía disminuido el valor hematocrito y el 47% presentaban disminución de la seroalbúmina.

Mullen (1979)^{1 1 0}...analizando parámetros nutricionales específicos, aporta deficiencias nutricionales en los valores de la al

I.- INTRODUCCION

búmina plasmática (16%), transferrina sérica (50%), pliegue cutáneo tricipital (33%) y circunferencia de los músculos del brazo de un 36% .

En una comunicación preliminar, a un gran estudio de pacientes que abarcaba 2060 casos, realizado en el Veteran's Hospital de Nueva York, Reinhardt (1980)¹²⁸.., observa que en un 24,7% de los enfermos se presentan cifras de seroalbúmina menores de 3,4 gr%, y en el 2,4% inferiores a 2 gr%.

Un estudio llevado a cabo por Shaver (1980)¹³⁶..en personas ingresadas en un asilo, demostró que el 31% de los mismos, presentaban hipoalbuminemia. Aunque también se encontraban afectados otros parámetros del estado nutritivo, en grado similar o mayor, consideró a la albúmina sérica como la medición más certera y específica de desnutrición proteico-calórica (DPC).

Por lo tanto, podía afirmarse que la DPC estaba ampliamente distribuida, entre pacientes ingresados, habiéndose demostrado que - cuando resulta grave - puede alterar la función de la mayoría de los sistemas orgánicos estudiados (Keys 1950⁸⁴.., Abel 1976¹⁰⁰.. , Heymsfield 1978⁶⁹.., Viteri 1980¹⁴⁰..) .

Determinadas técnicas quirúrgicas pueden causar alteraciones nutritivas (pg.13). La mayor parte de los requerimientos nutritivos del organismo se destinan a la génesis de energía; en pacientes quirúrgicos, las necesidades calóricas, habitualmente, se encuentran acrecentadas, y por diversas razones (notable incremento de los metabolismos proteico-energético, excesivas pérdidas de líquidos corporales, enfermedades subyacentes predisponentes a desnutrición...) la captación y disponibilidad de fuentes energéticas se encuentran por debajo de estos requerimientos.

Se asocian con estados hipermetabólicos: los traumatismos

I.- INTRODUCCION

graves, la cirugía muy agresiva, estados de sepsis generalizada, cáncer avanzado, hipertiroidismos, embarazo e infancia. Pérdidas excesivas se van a producir en las quemaduras, fístulas (Himal 1974⁷²., Kaminsky 1975⁸³.), abscesos y pancreatitis agudas de diversa etiología (Blackburn 1976)¹⁷.

Se han publicado alteraciones bioquímicas en pacientes intervenidos de carcinoma esofágico (Wapnick 1974)¹⁵³.. La vagotomía troncular bilateral, por úlcera péptica, puede alterar la absorción de la vitamina C - probablemente como consecuencia de una disminución de la secreción gástrica - (Mc Donald 1972)¹⁰¹.. En los pacientes gastrectomizados, el ácido ascórbico facilitaría la absorción del hierro (Baird 1974)⁸.... La cirugía gástrica puede conducir a deficiencias de magnesio (Booth 1963)²⁰, a osteomalacia (Anon 1966)⁴.... y kwashiorkor (Neale 1967)¹¹⁷.. Adams, en 1960²...., refirió una alteración de adaptación a la luz - que respondía a la administración de vitamina A - en personas sometidas a gastrectomías totales. En pacientes sometidos a este tipo de intervenciones quirúrgicas, dada la ausencia del factor intrínseco de Castle, entre un 10-20% pueden presentar un nivel bajo de vitamina B₁₂ en el plasma, y el 4% desarrollarán anemia megaloblástica leve (Hoffbrand 1967)⁷³.; aunque los síntomas de la deficiencia vitamínica se demoran varios años en aparecer, debido a los inmensos depósitos orgánicos de la misma. A largo plazo, la gastrectomía también podría alterar la absorción del ácido fólico (Elsborg 1974)⁴⁸., aunque la anemia megaloblástica detectada, con una mayor frecuencia sea debida a deficiencias de la cianocobalamina que a la del ácido fólico (Hoffbrand 1967)⁷³.. En 1980, Tovey¹⁴⁶ insistió en la necesidad de un tratamiento profiláctico de la anemia ferropénica, tras operaciones de gastrectomía parcial, basándose en un hipotético mecanismo de disabsorción del Fe, que acom-

I.- INTRODUCCION

pañaría indefectiblemente a una disminución en la ingesta de este elemento esencial (Baird,1967)'.....

No es infrecuente que los pacientes con diversas formas de malabsorción - incluyendo el síndrome de asa ciega y resecciones intestinales masivas - desarrollen DPE. En 1974, Losowsky⁹⁹...discutió las condiciones operatorias y los posibles mecanismos implicados en la aparición de esteatorreas (malabsorción de grasas) que se producían, con mucha frecuencia y en forma grave, tras resecciones del íleon - especialmente en su porción terminal - y en grados más leves después de gastroenteroanastomosis o vagotomías. Del mismo modo, se ha reseñado que la resección intestinal se ha acompañado de anemia megaloblástica y tetania (Pullan,1959)¹²⁵., deficiencia de magnesio (Fletcher,1960)⁵³..., desnutrición tipo kwashiorkor (Harrison,1960)⁶⁵... y alcalosis hipoclorémica (Leveen,1967)⁹⁵.... Se ha publicado la existencia de ácidos grasos plasmáticos anormales y lesiones dérmicas en pacientes que han sido sometidos a grandes resecciones intestinales, con no más de 90 cms. de intestino delgado remanente (Press,1974)¹²⁴...Zamchek en 1973¹⁵⁹..., apuntó que podían producirse alteraciones de la absorción del agua y electrolitos en ciertos casos de resecciones intestinales, dependiendo del grado de resección, del área resecada, de la preservación o ausencia de la válvula ileocecal y del estado de la válvula restante, así como en by-pass reversibles para el tratamiento de la obesidad.

La malabsorción de la vitamina D puede ocurrir en cualquier afección que cause esteatorrea, pudiendo incluso llegar a una osteomalacia en los casos graves. Existen indicios de desmineralización del esqueleto después de la gastrectomía parcial, y su aparición se correlacionaría con la excreción fecal de grasas (Eddy , 1971)⁴⁶.... Una evaluación prospectiva de los suplementos orales

I.- INTRODUCCION

de calcio y vitamina D (Alhava,1975)^{3••••}, sugirieron que éstos se requerían profilácticamente tras la gastrectomía parcial. Del mismo modo, se identificó desmineralización ósea en pacientes sometidos a by-pass yeyunoileal por obesidad (Halverson,1979)^{63•}.

Sawyer^{134•}, en 1970, evidenció que la hipomagnesemia no resultaba infrecuente en el periodo postoperatorio, o tras un drenaje biliar externo prolongado (Smith,1974)^{139••}. Hallazgo que también pudo observarse en el síndrome de intestino corto (Pullan , 1959)^{125•}, y en el postoperatorio de pacientes obesos sometidos a operaciones de corto circuito (Swenson,1974)^{143••}. Pories, en el año 1967^{123••}, sostuvo que el sulfato de zinc, por vía oral, aceleraba la curación de las heridas quirúrgicas en fase de granulación así como la cicatrización de úlceras por estasis venoso (Husain, 1969)^{76••••}.

Las anastomosis de colon, tanto en animales de experimentación (Daly,1972)^{35••••} como en pacientes (Irwin,1974)^{77•••}, pueden verse alteradas - con defectos de la cicatrización - ante la presencia de un estado proteico deficitario.

En pacientes sometidos a circulación extracorpórea, principalmente en aquellos que padecen valvulopatía reumática, pueden ser identificados diversos grados de desnutrición proteico-energética (DPE), tal y como expusiera Abel (1976)^{1•••••}.

De modo paulatino fué surgiendo la idea, aceptada en líneas generales, de que los pacientes desnutridos sometidos a un acto quirúrgico y aquellos otros que no recibían sus requerimientos nutritivos durante el periodo postoperatorio, se encontraban en franca desventaja con respecto a aquellos enfermos que presentaban un buen estado nutricional, pre y postoperatoriamente. Se establecía, de un modo ciertamente empírico, la existencia de una rela -

I.- INTRODUCCION

ción binomial expresada en los términos "estado nutricional - pronóstico evolutivo". Relación ciertamente difícil de demostrar científicamente, dada la imposibilidad de realizar estudios controlados que apoyen este planteamiento; no sería, en absoluto, ético la supresión de un aporte nutritivo adecuado a los pacientes sometidos a estudio (Anon,1979)⁵.....

Ya en 1936, Studley¹⁴² demostró que, en pacientes operados de úlcera péptica crónica, la pérdida preoperatoria de más del 20% del peso corporal, se asociaba con una considerable mortalidad.

En una serie de pacientes quirúrgicos muy graves, Lawson (1965)⁹ halló que la pérdida aguda del 30% de peso corporal, resultaba uniformemente fatal.

En pacientes sometidos a cirugía cardiaca, en los que se valoró la masa celular corporal (estimada por medio del potasio total del organismo), Walesby (1970)¹⁴⁹ encontró que una MCC (masa celular corporal) inferior al 95% del valor esperado, aumentaba significativamente la mortalidad y la duración de la estancia postoperatoria en el hospital.

Randall (1970)¹²⁶ consideró que la pérdida aguda de nitrógeno que un paciente podía tolerar y sobrevivir, era casi la tercera parte de su nitrógeno proteico total, o algo menos del 50% de las proteínas de los músculos esqueléticos (con un balance nitrogenado negativo de \approx 350 grs., equivalente a 2200 grs. de proteínas ó 13000 grs. de tejido muscular.

En un estudio experimental de crecimiento tumoral en ratas, Goodgame (1979)⁵⁸ comprobó que la inanición permitía que el tumor continuase creciendo, a expensas de la emaciación del huésped.

Pacientes con seroalbúmina por debajo de 35 gr/lt, presentaron una incidencia de complicaciones postoperatorias del 33%, netamente superior al 7% detectada en aquellos otros con una concen-

I.- INTRODUCCION

tración de albúmina sérica por encima de este dintel marcado (Seltzer, 1979)¹³⁵.

De modo semejante, Mullen (1979)¹¹¹ pudo demostrar un aumento del 250 % en la tasa de complicaciones, en enfermos con concentraciones de albúmina plasmática inferiores a 30 grs/lt. Este autor, en base al estado nutritivo, confeccionó un "índice pronóstico nutricional" de carácter predictivo para sus pacientes.

Intuitivamente, los autores iban relacionando el "pool" orgánico de nitrógeno con la evolución postoperatoria de los pacientes. Diversos estudios (Isaksson 1959⁷⁸, Solem 1963¹⁴⁰, Hesselov 1978⁶⁸, Hackett 1979⁶¹, Hoover 1980⁷⁴) demostraron que la pérdida promedio de peso durante el periodo postoperatorio, oscilaba entre 3,6-3,9 Kgs. Los estudios simultáneos del balance nitrogenado, corregidos para las pérdidas fecales y cutáneas de nitrógeno, revelaron la existencia de un balance negativo y acumulativo, que oscilando entre 65 - 91 grs. de N resultaba equivalente a 2-2,7 Kgs de músculo. Por medio del análisis de activación de neutrones, Collins (1978)²⁶ estimó la pérdida nitrogenada en pacientes sometidos a resecciones rectales abdominoperineales, hallando a las dos semanas de la intervención, una pérdida total de unos 150 grs de nitrógeno.

Lawson (1965)⁹⁰ y Wilmore (1979)¹⁵⁷ refirieron que los pacientes intervenidos quirúrgicamente, con posteriores complicaciones en su evolución (fístulas enterocutáneas, peritonitis, lesiones múltiples o grandes quemaduras) desarrollaban balances nitrogenados negativos, en un rango de 13-20 gr/día, equivalentes a 390-600 grs. de músculo húmedo; resultando una marcada desnutrición, que podía poner en peligro la supervivencia.

I.- INTRODUCCION

Actualmente, se acepta que la presencia de un estado de malnutrición significativa, influye en la evolución hospitalaria del paciente, afectando directamente sobre las tasas de morbilidad y mortalidad, así como en la duración de la convalecencia postquirúrgicas.

Pérdidas severas de proteínas, han demostrado interferir en el proceso de cicatrización, en la síntesis de proteínas plasmáticas y enzimas, en reducir la resistencia del huésped frente a la infección (Bistrian,1975)¹³....

De todos los efectos patológicos que implica la desnutrición proteico-calórica (DPC), la que clínicamente tiene mayor importancia, es la alteración del estado inmunitario del enfermo, y siendo éste - a su vez - el que tiene un mayor impacto sobre el proceso evolutivo postoperatorio. Ha sido reseñado que la hipoalbumemia es un factor de riesgo elevado para la sepsis (Harvey 1978⁶⁶..., Mullen 1979¹¹¹..., Lewis 1980⁹⁶...) durante el periodo de estancia hospitalaria, con una tasa relativa de mortalidad del 14,5% (Reinhardt,1980)¹²⁸...en aquellos casos que no recibieron un apoyo nutritivo "agresivo", frente al 2% que se obtuvo en aquellos pacientes a los que se prescribió dicho soporte nutricional (Harvey 1978)⁶⁶..., y un riesgo relativo de sepsis operatoria del 2,9% (Lewis,1980)⁹⁶....

Las úlceras por decúbito presentes en los pacientes encamados durante largos periodos de tiempo, con frecuencia, ocurren más fácilmente en los casos de desnutrición hipoproteinéica; el estado nutricional inadecuado de estas personas, se agrava por el balance nitrogenado negativo que, a menudo, coexiste con la inactividad o la inmovilización.

Resulta clínicamente patente, que la inanición " per se" no constituye la única causa de trastornos de la cicatrización de

I.- INTRODUCCION

las heridas, la consolidación de fracturas, la formación de tejido de granulación o la dehiscencia de suturas. La mayor parte de los trastornos de los fenómenos de la cicatrización guardan relación con complicaciones locales de la herida, descompresión visceral in adecuada, enfermedades generales concomitantes o errores de la téc nica quirúrgica. A la inversa, raramente se alcanza la anabolia proteica cuando persiste una herida abierta o mal cicatrizada. El ejemplo óptimo se advierte en el tratamiento de las fracturas compuestas o en el de las quemaduras extensas; una estricta atención a la herida y al régimen nutricional, de modo simultáneo, brinda los resultados óptimos.

Una hipotética explicación a los hechos clínicos reseñados en el párrafo anterior, podría ser que, exceptuando las seroproteí nas y las denominadas proteínas lábiles, en el organismo humano no existirían depósitos de proteínas de reserva o conservadas. Cada molécula proteica tiene una finalidad específica (elemento con - tráctil del músculo, componente de un enzima, constituyente de una membrana celular, o componente del contenido intracelular de todos los elementos de la economía...), en consecuencia, la pérdida de proteínas se acompañaría obligatoriamente de un déficit, parcial o total, de las funciones esenciales. Anecdóticamente, mientras que los músculos estriados constituyen la fuente principal de pérdida proteica durante la inanición, resultan un aporte inadecuado y deficiente de "combustible", pues sólomente son capaces de proporcionar 4 cal/gr de proteína seca oxidada.

De forma que, las complicaciones respiratorias acaecidas y reseñadas en pacientes desnutridos, a menudo, son secundarias a la pérdida de potencia y de la función de los músculos abdominales, intercostales, de la cintura escapular y del diafragma. Por ende, la hipoproteinemia facilita la aparición de edema intersticial y

I.- INTRODUCCION

de secreciones bronquiales. Debe destacarse que, al igual que la reanudación de la anabolía proteínica es necesaria para la integridad muscular, la catabolía proteica se cobre su tributo - en términos de desempeño muscular -, y esta disminución de la función del tejido muscular resulta crítica a nivel de la musculatura relacionada con la ventilación.

Resulta difícil obtener una información exacta sobre la incidencia y gravedad de la desnutrición, a pesar de una progresiva concienciación sobre el problema, y del hecho constatado de que el estado nutritivo de un determinado paciente, puede deteriorarse mientras permanece en el hospital. Como apuntó Butterworth (1980)²³ resulta paradójico, en muchos casos, el fallo nutritivo encontrado entre pacientes hospitalizados, que son sometidos a modernas y extensas intervenciones quirúrgicas, con aplicación de fármacos altamente eficaces y un creciente éxito de los sistemas mecánicos de apoyo vital. En un estudio llevado a cabo en nuestro país, Celaya (1983)²⁴...entre un grupo heterogéneo de cien pacientes que iban a ser sometidos a Cirugía, comprobó que el 30% presentaba dos o más parámetros nutricionales alterados. la mayor parte des las desnutriciones proteico-energéticas (DPE) no se reconocen, no se tratan y aunque habitualmente están ya presentes al ingreso en el centro médico, se agravan durante la estancia en el mismo; a lo largo de semanas e incluso meses (Weinsier,1979)¹⁵⁴... Motivo de controversia puede resultar la discusión sobre la posible relación entre el estado nutricional y el pronóstico evolutivo del paciente, mientras que ciertos autores la aceptan (págs.21-22), otros (Hill,1981)⁷¹... no han podido determinar una relación significativa entre los componentes del hipotético binomio "estado nutricional-pronóstico".

Podemos afirmar, y de hecho asentamos, que el estado metabólico del paciente se ha convertido en factor crítico en un núme-

I.- INTRODUCCION

ro creciente de decisiones quirúrgicas. El estado nutricional del individuo tiene patente influencia, de elevado peso específico, en el resultado último del procedimiento quirúrgico.

" El mantenimiento de un estado nutritivo adecuado resulta esencial para la preservación de la salud, y para el restablecimiento de la misma, cuando ésta ha sido alterada como consecuencia de los traumatismos, operatorios o accidentales, y de las diversas enfermedades susceptibles de un tratamiento quirúrgico. "

(Arcelus Imaz,1984) ⁶

I.- INTRODUCCION

La Cirugía y el sistema inmunitario

Durante los últimos diez o quince años, el conocimiento del sistema inmunológico ha progresado considerablemente. A ello, sin duda, ha contribuido el estudio de las inmunodeficiencias primarias, verdaderos experimentos de la Naturaleza, que han proporcionado una información valiosísima sobre la importancia y trascendencia del sistema inmune (S.I.).

Hoy en día, el diagnóstico, las bases celulares y el tratamiento están bien establecidos en la mayoría de ellas, e incluso, en algunas se comienza a dilucidar la alteración a nivel molecular condicionante de la patogenia (Who,1983)^{156...}.

Por el contrario, las inmunodeficiencias secundarias, tal vez de menor importancia conceptual, pero sin lugar a dudas mucho más importantes desde un punto de vista clínico, no han sido objeto de estudio inmunológico con el mismo rigor y la misma intensidad. A ello no son ajenas las dificultades que entrañan, por el hecho de que coexisten múltiples factores que pueden condicionarlas, que actuando simultáneamente sobre diversas partes del S.I. se presentan, con frecuencia, coetáneamente en un mismo paciente. Un excelente ejemplo constituiría la inmunodeficiencia secundaria a la agresión quirúrgica.

Dentro de las nuevas orientaciones en el conocimiento de las bases científicas de la Cirugía, destaca el interés creciente que los cirujanos muestran en estos últimos años por la Inmunología. Estas bases inmunológicas de la Cirugía, podrían esquematizarse, siguiendo a Balibrea Cantero (1984)^{10...}, del siguiente modo:

1.- El estado inmunológico consecutivo a intervenciones quirúrgicas y su posible relación con algunas complicaciones posteriores.

I.- INTRODUCCION

2.- La importancia del estado nutritivo preoperatorio del paciente y la influencia de la nutrición parenteral en la restauración de la inmunocompetencia de estos enfermos.

3.- La necesidad de realizar intervenciones quirúrgicas en pacientes que presentan alteraciones inmunológicas, tanto primarias como secundarias.

4.- La influencia que sobre la inmunocompetencia tiene la extirpación de determinados órganos, en especial el bazo.

5.- El conocimiento de la etiopatogenia de ciertas enfermedades con base autoinmune demostrada (Werlhof, Hashimoto), y por las investigaciones que se siguen en aquéllas que parecen presentar esta relación causal (Basedow, miastenia).

6.- El estudio de las bases inmunológicas de los tumores malignos, de sus relaciones con el grado de diseminación y con los resultados de la Cirugía.

7.- Los trasplantes de órganos. En donde, dominados básicamente los aspectos técnicos, son los estudios inmunológicos el dato fundamental del que depende su utilización sistemática en la clínica humana.

Mientras que la Inmunología Clínica, debido a su incesante y exuberante crecimiento, ha sido reconocida como una auténtica especialidad médica, su introducción en la práctica quirúrgica ha resultado, en cierto modo, limitada; no solamente debido a la necesidad de técnicas sofisticadas, instrumentación o expertos de labora

I.- INTRODUCCION

torio. Sino también a la naturaleza multifactorial de las enefermedades que requieren una terapéutica quirúrgica específica.

No obstante, ciertos autores (Kahan,1980)⁸...han acuñado el término de Inmunología Quirúrgica, para designar aquellos aspectos del sistema inmunitario que atañen y afectan, específica o inespecíficamente, al paciente subsidiario de un tratamiento quirúrgico. Esta nueva disciplina académica comprendería:

1.- El conocimiento de los mecanismos inmunológicos "básicos, brindando la oportunidad de discernir entre los problemas derivados de una determinada terapia aplicable a los pacientes.

2.- La utilización de ciertas pruebas (tests) para establecer un diagnóstico, y determinar individualmente las actividades inmunitarias en pacientes quirúrgicos.

3.- Epílogo de lo cual, resultaría la aplicación de métodos terapéuticos específicos, que proporcionarían un fundamento para la investigación básica, así como para la clínica.

Algunos aspectos de los conocimientos inmunológicos, en especial, enfermedades por inmunodeficiencia, desordenes inmunoproliferativos, inmunoglobulinopatías, enfermedades alérgicas, inmunohematología e inmunoprofilaxis - en razón de su propia esencia escaparían de su contenido, por resultar de mayor interés para los médicos internistas que para los médicos cirujanos.

La intervención quirúrgica va a desencadenar una auténtica y amplia respuesta homeostática, de índole endocrino-metabólico, con unos efectos inmunosupresores especialmente acentuados en los

I.- INTRODUCCION

dos primeros días postoperatorios.

Parece indudable, que el trauma quirúrgico "per se" es capaz de producir alteraciones en los mecanismos inmunológicos de defensa. A esta certeza han contribuido, de un modo singular, los trabajos experimentales en animales (Cooper 1974²⁷..., Howard 1979⁷⁵..., Wang 1980¹⁵²...) y estudios llevados a cabo en sujetos sanos donantes de riñón para trasplantes (Slade,1975)¹³⁸...

Los estudios iniciales al respecto, se centraron fundamentalmente en las alteraciones de la respuesta celular inmunológica, observándose una disminución en el número de linfocitos circulantes - durante una semana -, que afectaba por igual a las células T y a las células B (Slade 1975¹³⁸..., Cohen 1979²⁵..., García 1980⁵⁷..., Kinnaert 1983⁸⁵..., Lundy 1983¹⁰⁰...,Hansbrough 1984⁶⁴...,Navarro 1986¹¹⁶...), acompañándose de una disminución de la proliferación linfocitaria "in vitro" como respuesta a diversos mitógenos (Park 1971¹²⁰..., Slade 1975¹³⁸..., Howard 1979⁷⁵..., Lundy 1983¹⁰⁰; La Fuente 1984⁸⁷...) y aloantígenos (Cohen 1979²⁵..., Howard 1979⁷⁵...). Así mismo, se detectó una disminución de la respuesta frente a antígenos, en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, que perduraban durante tres o cuatro semanas (Slade 1975¹³⁸; Howard 1979⁷⁵...). Un comportamiento paralelo pudo ser determinado en los componentes celulares de la respuesta inespecífica, tales como el índice opsónico, properdina y fracciones del complemento sérico (Bjornson,1978)¹⁵... Los estudios sobre la capacidad fagocítica de las células del sistema retículo endotelial son escasos, y muestran alteraciones que desaparecen a las pocas horas (Saba,1972)¹³²..

La respuesta inmune de tipo humoral, también parece afectarse, existiendo una menor capacidad para la producción de anticuerpos, que puede o no reflejarse en los niveles totales de inmu-

I.- INTRODUCCION

noglobulinas séricas (Cooper 1974²⁷..., Howard 1979⁷⁵..., Navarro 1981¹¹⁵..., Espí 1986⁵⁰...).

Aun cuando han sido invocados diversos mecanismos patogénicos, se puede deducir de los datos clínicos y experimentales, que no parece existir un factor causal determinante específico. Así se ha demostrado la participación de los agentes anestésicos inhalatorios (Walton, 1979)¹⁵⁰...; la prescripción de diversos medicamentos, fundamentalmente corticoides y algunas drogas citotóxicas, puede producir una hiporespuesta del sistema inmune (S.I.); la entrada brusca y masiva de antígenos a la circulación sanguínea, debida a la destrucción tisular, bacterias y materiales de sutura; a la propia alteración hormonal, con incrementos notables de la secreción de catecolaminas (efectos sobre la agregación plaquetaria) y de los glucocorticoides (con acciones sobre el sistema del complemento sérico y de aumento de los linfocitos T supresores (Salo 1981)¹³³...). Del mismo modo, se ha demostrado la existencia de un inhibidor endógeno de la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (Christou, 1983)³⁴...

A pesar de no ser bien conocido el mecanismo por el cual se produce esta disminución transitoria, en la capacidad de respuesta del S.I. tras el trauma quirúrgico, los datos disponibles indican que puede ser debida a alteraciones en la regulación de la respuesta inmune (Munster 1976¹¹⁴..., Wang 1980¹⁵²..., Grzelack 1983⁶⁰...). Estas alteraciones, sin embargo, no están bien caracterizadas en el momento actual y, podrían afectar a linfocitos T supresores (Munster, 1976)¹¹⁴..., macrófagos (Wang, 1980)¹⁵²... y/o células efectoras (Grzelack, 1983)⁶⁰...

De forma similar, en inmunodeficiencias secundarias a varios procesos, como es el caso de la insuficiencia renal (Kamata,

I.- INTRODUCCION

1983)⁸²..., neoplasias (Grzelack,1983)⁶⁰..., infecciones (Virella,1982)¹⁴⁷, también parecen desempeñar un importante papel las alteraciones en la regulación del S.I., con un aumento en la presencia y actividad de células supresoras y/o la existencia de factores supresores en el plasma.

Este déficit inmunológico postoperatorio transitorio, ha sido objeto de sumo interés por su relación con dos circunstancias específicas : La posible diseminación de células neoplásicas, con un subsiguiente mayor riesgo en la incidencia de metástasis a distancia; y una mayor frecuencia - gravedad de las infecciones postoperatorias. Posibles relaciones difíciles de evaluar, dado que, a menudo, se asocian en el paciente otras causas de inmunodeficiencia (desnutrición, infecciones intercurrentes preoperatorias, neoplasias subyacentes...); en general, la gran mayoría de las enfermedades crónicas pueden producir alteraciones, más o menos, importantes en la respuesta inmunológica.

En el caso concreto de las infecciones postoperatorias, aunque sea lógico pensar que la inmunodepresión quirúrgica pueda acrecentar la incidencia y la morbilidad de las mismas, no se dispone de datos irrefutables que lo demuestren, sino que por el contrario, parece que sin la adición de otros factores, no prevalecería un alto riesgo de infección (Slade 1975¹³⁸..., Feigin 1975⁵¹..., Cohen 1979²⁵..., Virella 1982¹⁴⁷..., Miller 1982¹⁰⁴...). El propio acto operatorio, al romper la integridad de la piel y de las mucosas, que con sus secreciones forman una primera barrera inespecífica, facilitaría la entrada de microorganismos (factor de contaminación); amén de la utilización de injertos artificiales, válvulas cardíacas protésicas... que podrían favorecer el crecimiento bacteriano. Es bien conocida la relación entre porcentaje de infecciones y la

I.- INTRODUCCION

duración de la operación, hematomas residuales, colocación y persistencia de catéteres, materiales de sutura empleados, zonas isquémicas, intubaciones endotraqueales duraderas... esto es, con la propia técnica quirúrgica, características de cada acto operatorio. De ahí, la mayor incidencia de septicemia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (Feigin 1975^{51...}, Virella 1982^{147...}). En estos últimos años, se ha constatado una mayor incidencia de infecciones tras esplenectomías (indicadas principalmente en traumatismos y enfermedades hematológicas), sobre todo en niños, en más de un 50% producidas por neumococos y causantes de una elevada mortalidad. Habiéndose demostrado, que, en tales casos, existía un defecto en la formación de anticuerpos y una disminución del índice opsonico.

La inmunodepresión postoperatoria, no obstante, va a tener una relación evidente con infecciones causadas por gérmenes Gram negativos (diversos tipos de Pseudomonas y anaerobios intestinales); a su vez, estas infecciones van a tener claras implicaciones inmunológicas en el propio estado hemodinámico de shock séptico. Sirvan de ejemplo las interacciones con el sistema del complemento sérico y la degradación de los fosfolípidos de la membrana celular - merced a la activación de la fosfolipasa A₂ -, con acción intermediaria importante de la histamina; la aparición de una coagulopatía mixta, debida a la activación del sistema del complemento por vía alternativa, con coagulación intravascular diseminada asociada a fibrinólisis (García Barreno, 1978)^{56...} y la terrible complicación pulmonar (distress respiratorio) por bloqueo de la síntesis de surfactante (Balibrea, 1979)^{9...} y por agregación de granulocitos en el lecho vascular pulmonar.

La compleja relación existente entre inmunidad e infección, ultimamente se ha visto potenciada debido a la frecuencia con que , en la actualidad, se plantea la necesidad de una intervención

I.- INTRODUCCION

quirúrgica en pacientes con estados de inmunodeficiencia, primaria o secundaria, ya sea de tipo celular, humoral o mixto. Ello debido a que su vida media resulta más prolongada, con mayores posibilidades de sufrir procesos traumáticos o tener que ser intervenidos de procesos no relacionados con su alteración inmunológica; por complicaciones de su estado general, entre las que sobresalen las de índole gastrointestinal (Mulholland,1983)¹⁰⁹...

I.- INTRODUCCION

La Cirugía y la nutrición parenteral

Es cierto que los pacientes con un buen estado nutritivo preoperatorio, y que no sufren complicaciones postoperatorias, soportan aceptablemente las alteraciones metabólicas de la respuesta orgánica al stress operatorio y del ayuno ulterior. Al reanudarse la alimentación oral - en general, durante la primera semana postoperatoria - pueden recuperar con relativa prontitud su estado nutricional, previo a la actuación quirúrgica; aunque no hayan sido aplicadas medidas nutricionales especiales, con la finalidad de suministrar los requerimientos plástico-energéticos necesarios durante el periodo postoperatorio inmediato.

Pero la Cirugía actual ha ampliado considerablemente el ámbito de sus indicaciones, superando barreras que hace escasos decenios se suponían infranqueables: Amplios márgenes de edad, poli-traumatismos, procesos patológicos considerados inoperables, neoplasias invasivas... Muchos pacientes con enfermedades de evolución aguda, que fallecían antes de poder ser intervenidos quirúrgicamente, son en la actualidad "recuperados" - gracias a las eficaces medidas de la moderna Reanimación - y sometidos a continuación, en la mayoría de los casos con carácter de urgencia, a una intervención quirúrgica; lo que va a suponer un doble stress, el del proceso patológico agudo y el del tratamiento operatorio llevado a efecto.

Por otro lado, la magnitud y la duración de ciertas intervenciones quirúrgicas, conlleva una importante pérdida catabólica de proteínas, procedentes de la masa celular corporal de músculos y vísceras de gran importancia funcional. En adición, algunas complicaciones postoperatorias, especialmente las sépticas, agravan todavía más, si cabe, las pérdidas catabólicas del stress operatorio.

I.- INTRODUCCION

En tales circunstancias, el mantenimiento del estado nutricional del paciente, trasciende a un plano vital en su asistencia médico-quirúrgica. Si no es viable restablecer una alimentación por vía oral (... no quiere, no debe, no puede, no puede lo suficiente...) a los pocos días de la operación, o esta vía resultase insuficiente para administrar todos los requerimientos nutritivos, en muchos casos considerablemente acrecentados, es preciso recurrir a vías de alimentación alternativas : Nutrición parenteral de carácter endovenoso, o bien, nutrición enteral por sonda endodigestiva; a partir de elementos nutrientes especialmente preparados para su fácil asimilación orgánica.

Ambas técnicas de alimentación especial, han sido introducidas en la clínica humana cotidiana en el transcurso de los últimos veinticinco o treinta años, y han constituido un avance médico quirúrgico de tal importancia y trascendencia, que en el sentir de algunos autores, bien pueden parangonarse con los avances conseguidos tras el descubrimiento de los antibióticos, la introducción de los sistemas de circulación extracorpórea en cirugía cardíaca o de la utilización de la diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal (Blackburn&Bistrian,1976)¹⁸.... . " La nutrición parenteral no compite con la oral, pero acaso compita con la muerte " (Elman,1937)¹⁹....

Los orígenes de la nutrición parenteral se remontan a la segunda mitad del siglo XVII, concretamente a 1658, época en la que Sir Christopher Wren, conocido científico y arquitecto de la catedral de San Pablo de Londres, predijo la posibilidad de inyectar líquidos en el interior del torrente circulatorio; para ello, con un pintoresco equipo de infusión, constituido por una vejiga de cerdo y una pluma de pato, intentó alimentar a unos pobres pe-

I.- INTRODUCCION

rros con una solución a base de apio, ajo y vino. Al año siguiente, su amigo el Dr. Robert Boyle inyecta opio en el interior de las venas de otro cánido. En 1664, Casper Scotus administró vino por vía intravenosa; y en 1665, nuevamente Sir Christopher, perfunde alcohol puro endovenosamente. Courten, en 1679, suministró la que probablemente fuese la primera inyección de grasa.

En el transcurso del siglo XIX, O'Shaughnessy durante las epidemias de cólera, acaecidas a finales de la década de 1820, comprobó que los pacientes afectos, parecían presentar una carencia de sales en la sangre; en base a estos hallazgos, Latta - médico escocés - en un intento plenamente científico, y encaminado a solventar la situación patológica, consiguió soluciones de "sales adecuadas" que administradas a los enfermos de cólera, obtuvieron, según parece, notable éxito. Tras llevar a cabo amplios experimentos en animales, a los que perfundieron grasa por vía parenteral, en 1869, Menzel & Perco llegan a administrar a un paciente - afecto de la enfermedad de Pott - dada la emaciación que presentaba, inyecciones subcutáneas de grasa. La revista The Practitioner, en el año 1873, hizo públicas las experiencias de Hodder en Toronto, sobre las supuestas acciones terapéuticas de la leche intravenosa, proceder que había llevado a efecto en tres pacientes diagnosticados de cólera, de forma sorprendente uno de ellos sobrevivió.

A partir de 1896, Biedle & Kause estudian ampliamente la utilización de la dextrosa, administrada por vía parenteral, principio inmediato cuyo uso ha perdurado hasta nuestros días. Con anterioridad, Bidder & Schmidt en 1852 y Voit en 1866, habían propugnado que la administración de proteínas o sucedáneos de las mismas podía ejercer una influencia favorable sobre el equilibrio nitrogenado.

A principios del presente siglo, Abderhalden & Rona en el

I.- INTRODUCCION

año 1904, son los primeros en utilizar proteínas digeridas enzimáticamente, con una finalidad nutritiva. Posteriormente, Henriques-Anderson, en 1913, consiguen mantener el peso normal de una cabra, mediante el uso de este tipo de dializados.

En 1915 Woodyatt y en 1934 Rose, sugieren el empleo de soluciones de aminoácidos en nutrición parenteral, basándose en un hipotético " aminograma ideal ". Pero será Elman (1937) quien inicie su uso clínico cotidiano. Shohl & Blackfan, en 1940, utilizaron una mezcla completa de aminoácidos, 12-dextro y 13-levo, esenciales y no esenciales, en una modificación de la mezcla propuesta por McCoy - Meyer - Rose en 1935.

Tras diversos intentos infructuosos de perfundir grasas endovenosamente, en el transcurso de la década 1920-30, se efectúan en el Japón diversos estudios sistemáticos con lecitina, que demuestran su buena tolerancia en animales y su potencial utilidad en el hombre (Yamakawa 1920, Sato 1931, Baba 1931). En la búsqueda de un sustituto isoenergético de la glucosa, Bowesman en 1938 y Sloviter en 1958, efectuaron estudios con el glicerol, debido a las reacciones tóxicas que detectaron - en aquel entonces - aconsejaron su utilización única y exclusivamente como estabilizador de las emulsiones grasas, proscribiéndolo como fuente calórica. Mc Kibbin, en 1943, introduce en las soluciones nutrientes los fosfátidos de la semilla de soja, origen de las emulsiones grasas.

Será Wretlind, en 1962, quien basándose en la experiencia a largo plazo con emulsiones de aceite de semilla de soja, administradas a perros, confirme definitivamente la utilidad de tales soluciones con fines nutritivos. Ratificadas con ulterioridad por Allen & Lee en 1969 y Wilkinson en 1972, señalando que, en términos fisiopatológicos, dichas emulsiones oleosas resultan completamente seguras, y pueden contarse entre los nutrientes más certeros.

I.- INTRODUCCION

En una búsqueda incesante de nuevos elementos energéticos, susceptibles de ser administrados parenteralmente, Kerr & Pauly, en 1942, aportaron su experiencia personal con el uso de la sacarosa por vía endovenosa, llegando a aconsejar la sustitución de la glucosa por este disacárido. En 1955, Wenning describió la utilización de la miel intravenosamente, no habiéndose referido estudios ulteriores al respecto.

La investigación sistemática del uso clínico del alcohol endovenoso, fué realizada por Rice & Strickler (1952), que destacaron su valor como aporte energético y recalcando su amplio margen de seguridad. Llegándose a administrar hasta 100 grs/día, sin recoger efectos secundarios (Coats,1972).

En la misma línea de investigación, los alcoholes como elementos nutrientes, Smith, en 1962, experimentó con el sorbitol - alcohol hexahídrico introducido en la dieta del paciente diabético por Thannhauser (1929) - y Jakob (1971) con el xilitol - utilizado por Mellinghoff (1961) como sustituto de la glucosa es este tipo de pacientes - . Kremer (1969) recurrió al uso de los dioles, llegando a la conclusión de que dichos compuestos podían ser utilizados como fuentes energéticas, y si bien no resultaban más efectivos que la glucosa, tampoco eran necesariamente menos aplicables.

Las primeras aplicaciones clínicas de la nutrición parenteral a los pacientes quirúrgicos, se remontan a la década de los años cuarenta. En aquel entonces, diversos autores demostraron que el balance nitrogenado podía preservarse tras una intervención quirúrgica, mediante un aporte, suficientemente grande, de calorías y de nitrógeno proteico (Cotui 1944^{11...}, Riegel 1947^{130...}, Werner 1949^{155...}).

I.- INTRODUCCION

Con el empleo exclusivo de glúcidos, Gamble (1947)⁵•••demostró un efecto decisivo sobre el balance de nitrógeno; pero el problema radicaba en que, para aumentar aún más este efecto positivo debían administrarse cantidades marcadamente mayores, superiores a las 600 Kcal. prescritas por el autor. Al año siguiente, Deuel (1948)⁶•••estimó que se precisaban del orden de 1500 Kcal. para obtener un incremento en el efecto del ahorro proteico.

Hubieron de transcurrir seis lustros, para que Blackburn (1973)¹⁶•••expusiera su teoría de "Protein Sparing", en la que, basándose en la hipótesis del metabolismo de inanición cetoadaptado, recomienda un aporte exclusivo de aminoácidos intravenosos como el método nutricional adecuado, para preservar un equilibrio nitrogenado durante el periodo postoperatorio. Años más tarde, Mc Dougal (1977)¹⁰²•••pondrá en duda los resultados del sistema protein-sparing, alegando la insuficiencia terapéutica de este método.

En estudios sobre pacientes quirúrgicos con depleción nutricional, Elwyn (1979)⁴⁹•••constató - a través de balances metabólicos - que la prescripción de nutrición parenteral, a base de glucosa y aminoácidos (1000 Kcal/ 1,7 gr. N) originaba una progresiva retención orgánica de nitrógeno, de magnitud similar a la obtenida en sujetos sanos sometidos a una sobrecarga de ingesta energética. Danforth, en 1979³⁸•••, apuntó que la hiperalimentación podría elevar los niveles séricos de T_3 , y que esta variación estaba relacionada con la cantidad de glúcidos administrados.

En experimentación animal, con ratas, Steiger (1973)¹⁴¹•••demostró que, los animales con depleción proteica receptores de un programa de nutrición parenteral postoperatoria, ofrecían una mayor resistencia a nivel de las anastomosis de colon. HIMAL, en el año 1974⁷²•••, publicó datos convincentes sobre la reducción de la mortalidad y el cierre espontáneo de fístulas intestinales peque-

I.- INTRODUCCION

ñas, especialmente aquellas que presentaban sepsis peritoneal, con el uso de nutrición parenteral.

En pacientes afectos de cánceres del conducto gastrointestinal, que estaban sometidos a tratamiento radioterápico, la nutrición parenteral fué considerada de utilidad, y no hubo indicios de que el tumor creciera a expensas de los tejidos sanos, como consecuencia del aporte nutritivo extra (Copeland, 1974)²⁸.... En un dilatado estudio sobre pacientes aquejados de una amplia variedad de enfermedades malignas, a los que se suministró un régimen de hiperalimentación, Dudrick (1976)²⁹.... observó que el aporte nutritivo extraordinario hacía disminuir los síntomas de malestar general, vómitos e inflamación de las mucosas que se presentaban entre el grupo de enfermos que habían sido sometidos a ciclos de quimioterapia. Los que habían sido intervenidos quirúrgicamente, presentaron unas cifras de mortalidad más bien favorables (4%), dada la magnitud de la desnutrición preoperatoria; por lo que aconsejó fervientemente la instauración de programas de nutrición parenteral preoperatorios. De los pacientes que recibían sesiones de radioterapia, el 95% mejoró considerablemente de su cuadro sindrómico post-radiación, obteniéndose ganancias ponderales, lo que permitió completar los planteamientos radioterapéuticos. Goodgame (1979)³⁰.... en un estudio experimental sobre crecimiento tumoral en ratas, encontró que con alimentación intravenosa el crecimiento tumoral resultaba mínimo, y que el peso corporal se mantenía, aunque no de forma óptima, con los regímenes nutricionales disponibles en aquella época.

Diogini (1977)³².... en perros y Law (1973)³³.... en el hombre reseñaron que la mayoría de las pruebas de inmunidad celular, alteradas tras intervención quirúrgica, se normalizaban después de administrar nutrición parenteral total. En pacientes diagnosticados

I.- INTRODUCCION

de carcinoma esofágico, Haffejee (1978)⁶²...detectó signos de DPE y de alteración de la inmunidad celular, que se normalizaron después de prescribirles nutrición parenteral. Cohen, en 1979²⁵..., demostró que grandes dosis de vitamina A (300000-450000 U/día/sem) prevenían la depresión postoperatoria del recuento total linfocitario. Contrariamente, Moghissi (1977)¹⁰⁵...y Heatley (1979)⁶⁷...comunicaron que mientras la tendencia a la reducción de la morbi-mortalidad postoperatoria, con nutrición parenteral, era innegable, no habían observado mejoría en las alteraciones de la respuesta inmune. Una evaluación sobre los efectos de la repleción nutricional, con hiperalimentación endovenosa, sobre la reactividad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad, fué llevado a cabo por Daly en el año 1980³⁶...; el grupo estudio estaba constituido por pacientes cancerosos sometidos a quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento de apoyo. Las determinaciones seriadas de hipersensibilidad cutánea demostraron que en el 51% de los casos inicialmente considerados "negativos", se producía una reversibilidad hacia la reaparición de "positividades".

La evidencia de que la terapia nutricional preoperatoria afecte la morbi-mortalidad postoperatoria, resulta un tema controvertido. Pues mientras ciertos autores (Heatley 1979⁶⁷..., Mullen 1980¹¹²...) confirman una disminución de la incidencia de complicaciones tras el acto operatorio, otros como Yeung (1979)¹⁵⁸...no pudieron demostrar que la nutrición parenteral preoperatoria tuviese efecto alguno sobre el pronóstico del tratamiento quirúrgico; en la misma línea de resultados puede considerarse la publicación de Sims (1981)¹³⁷...sobre los hipotéticos beneficios de la nutrición parenteral antes y después de la cirugía mayor gastroesofágica, al no haber podido constatar una mejoría apreciable, derivada de la adición de nutrición parenteral postoperatoria a los programas de

I.- INTRODUCCION

hiperalimentación postoperatoria, previamente establecidos.

En la actualidad, puede afirmarse que la practica totalidad de los pacientes quirúrgicos sometidos a regímenes de nutrición parenteral, van a obtener notables beneficios; constatados en un incremento ponderal, una mejoría del estado proteínico así como de los estados de inmunocompetencia humoral y celular (Mullen 1980¹¹²., Brennan 1981²¹., Löhlein 1981⁹⁷., Muller 1982¹¹³., De la Hoz 1984³⁹., Culebras 1984³².,....) .

Apartado especial, y específico, merecen los pacientes portadores de procesos neoplásicos. La asociación entre desnutrición, caquexia y cáncer resulta tan frecuente, que para algunos autores (Brennan,1981)²¹...existiría un nexo de unión entre ambas, de índole más que casual.

Ya diversos autores (Jordal 1965⁸⁰., Copeland 1975²⁹., Moghissi 1977¹⁰⁵., Copeland 1977³⁰., Bethel 1979¹¹....) demostraron la posibilidad de ganancia ponderal, mediante un soporte nutritivo parenteral o enteral, en pacientes portadores de distintas neoplasias. Nixon (1983)¹¹⁸...abogó en favor de una estrecha correlación entre pérdida de peso y mortalidad, en este tipo de enfermos. En un estudio llevado a cabo sobre 3000 casos de neoplasias, Dewys, en 1980⁴¹..., afrontó el problema de analizar hasta que punto el estado nutritivo previo a las terapias específicas, podía ser considerado como factor pronóstico; concluyendo en la existencia de una asociación entre la pérdida de peso, disminución de la actividad física e incremento de la expansión tumoral.

A mediados del presente siglo, Wandell & Grille (1949)¹⁵¹, expusieron la tesis de que ciertas neoplasias aumentaban su tasa de crecimiento , cuando el huésped portador era sometido a suplementación nutritiva, mediante la utilización de nutrición parente-

I.- INTRODUCCION

ral. Terepka, en 1956¹⁴⁴••, indicó que en los pacientes neoplásicos terminales, el beneficio clínico de los soportes nutricionales resultaba mínimo y que, en ausencia de una terapéutica antineoplásica concomitante y eficaz, la alimentación forzada podía acelerar el crecimiento del tumor en detrimento del huésped. Las experiencias de Jordal (1965)⁸⁰••• no hicieron sino que corroborar las ideas anteriormente expuestas. Fields (1982)⁵²•••ha sugerido que en ciertos tejidos neoplásicos, la piruvato-deshidrogenasa sería particularmente activa, lo que aceleraría la glucolisis aerobia, haciendo que tales tumores se comportasen como "grandes consumidores de glucosa", por lo que el huésped - en un intento de superar la hipoglucemia - incrementaría los procesos de la gluconeogénesis, con la consiguiente pérdida de masas musculares. Experimentalmente, Popp (1983)¹²²••demostró que el crecimiento tumoral puede ser más sensible al aporte de sustratos nutritivos que los tejidos del huésped, especialmente frente a suplementos calóricos y nitrogenados elevados. Ante la posibilidad de un estímulo frente al crecimiento tumoral, unido a no conseguir mejoría antropométrica ni recuperación de proteína visceral, Brister (1984)²²•••desaconseja el uso de nutrición parenteral sin ir asociada a terapia antineoplásica específica concomitante.

En el caso concreto de pacientes neoplásicos, en los que la Cirugía va a constituir un método terapéutico, exclusivo o como parte integrante de un programa multidisciplinario, la alimentación parenteral ha mejorado la morbilidad y mortalidad postoperatorias, en tumores de muy diversa localización (orofaríngeos, digestivos, pélvicos...), con resultados concordantes en diferentes series publicadas (Pareira 1955¹¹⁹••, Romieu 1972¹³¹••, Copeland 1974²⁸•••, Frazier 1977⁵⁴•••, Hatley 1979⁶⁷•••, Daly 1982³⁷••).

Por todo lo cual, podemos concluir que :

I.- INTRODUCCION

" LAS INDICACIONES DE LA NUTRICION PARENTERAL, AL
MENOS EN EL PERIODO POSTOPERATORIO, NO CONSTITUY
YEN TEMA DE CONTROVERSIA EN LA ACTUALIDAD "

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La gran estructura quirúrgica, prescindiendo de motivaciones y finalidad, se va a sustentar en tres grandes pilares:

- EL ENFERMO (objeto de la Cirugía)
- EL CIRUJANO (sujeto de la misma)
- LA TECNICA (expresión de un modo de hacer)

El cirujano, actuando con sus manos y el instrumental sobre la persona enferma, realiza una técnica - un saber hacer - , raigambre de toda la Cirugía.

En esencia, la Cirugía va a constituir una acción lesiva sobre el paciente, cuya finalidad será el retorno al estado de salud. La expresión concreta de esta acción del cirujano se materializa en la INTERVENCION QUIRURGICA, auténtico y exclusivo "momens princeps", que va a suponer una verdadera y premeditada agresión a la integridad orgánica, exigiendo una compleja serie de respuestas homeostáticas, encaminadas al mantenimiento de la constancia en el medio interno.

A las alteraciones fisiopatológicas específicas, según el órgano o región anatómica objetos de la actuación operatoria, se va a coaligar una respuesta general inespecífica, de triple finalidad:

- a) Mantenimiento del metabolismo energético.
- b) Inalterabilidad de la composición celular.
- c) Reparación anatomofisiológica de los tejidos lesionados, hasta la restitución "ad integrum" de la unidad orgánica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Aun cuando ya Leriche en 1934 (pg. 8) puso de manifiesto que el acto quirúrgico, solamente en apariencia, podía considerarse con un concepto localista, puesto que abocaba a la sucesión de una serie de respuestas generales inductoras de una nueva Fisiología; será Moore en 1952 (pg. 12), el primer autor que sistematice las manifestaciones orgánicas de la convalecencia quirúrgica.

Realiza su descripción estableciendo diversas fases, interdependientes y progresivas, íntimamente relacionadas en su intensidad con la magnitud de la intervención quirúrgica:

- 1ª Fase - FASE DE LESION -
- 2ª Fase - FASE DEL PUNTO CRITICO -
- 3ª Fase - FASE ANABOLICA ESPONTANEA -
- 4ª Fase - FASE DE GANANCIA DE GRASAS -

FASE DE LESION

También denominada adrenérgica-corticoide, al semejar los efectos producidos por la administración de adrenalina y de ACTH, aunque no constituya un cuadro clínico totalmente superponible.

Perdurando hasta el 3º-4º días postoperatorios, el paciente se va a mostrar postrado, desinteresado por el ambiente circundante, anoréxico, oligúrico, con atonía intestinal, taquicardia y vasoconstricción periférica; rápida pérdida de peso (utilización de los depósitos orgánicos de glúcidos, grasas y proteínas), tendencia a la hipertermia central... en claro predominio simpático.

En sangre, el dato más característico está constituido por una disminución, e incluso total desaparición de los leucocitos eosinófilos. Mientras que en orina destaca retención de agua y sodio, aumento de la excreción de corticoides así como elevada eliminación de nitrógeno - lo que va a implicar un balance de signo negativo - hecho ya observado y reseñado por Cuthbertson en 1932 (pg. 7), e

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

incremento de la eliminación del ión potasio, kaliuria resaltada con anterioridad por Winfield (1951)^{691..}

FASE DEL PUNTO CRITICO

Semejante a la situación clínica que se presenta ante la supresión brusca en la administración de ACTH, de ahí que también se la conozca como fase de retirada corticoide o punto de viraje.

Con una latencia entre el 5º-8º días postoperatorios, se va a caracterizar porque el paciente comienza a interesarse por el mundo ambiental, con sensación de debilidad y fácil fatigabilidad, aunque pretende realizar cierta actividad física. Retorno del apetito con reaparición del peristaltismo intestinal, aumento de la diuresis, normalización del pulso y la tensión arterial; se detecta disminución en el ritmo de la pérdida de peso, ascenso persistente de la temperatura periférica... en claro predominio parasimpático.

Entre los datos analíticos en sangre, destaca la reaparición de los leucocitos eosinófilos, auténtico "heraldo de normalización" en frase de múltiples autores. En orina, se constata una disminución progresiva de la excreción nitrogenada - con tendencia a un balance equilibrado - y decremento en la eliminación del ión potasio, así como de los corticoides urinarios; por el contrario, se presenta una marcada diuresis de agua e ión sodio.

FASE ANABOLICA ESPONTANEA

Que perdurará desde el 9º hasta el 30º días postoperatorios. En este periodo de tiempo, el paciente reanuda sus actividades físicas, siendo incapaz de efectuar grandes esfuerzos; se observa ganancia ponderal, cifras normales de leucocitos eosinófilos en sangre, equilibrio del balance natrémico, excreción de corticoides normalizada...

El rasgo más característico de esta fase, va a estar constituido por la positividad del balance nitrogenado, signo evidente de ana-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

bolismo, situación lógica al estar "reconstruyendo el cuerpo" (Babilbrea, 1975)²⁹...

FASE DE GANANCIAS DE GRASA

Persiste habitualmente hasta el 40º día postoperatorio, momento en que tras la restauración del balance metabólico y recuperación del peso corporal, el paciente intervenido quirúrgicamente recobra una actividad sociolaboral normal, merced a la rehabilitación de los depósitos energéticos de su organismo.

En realidad, la auténtica respuesta fisiopatológica a la agresión, quirúrgica o accidental, está constituida por la denominada "fase de lesión" o "fase de agresión", pudiendose considerar a las restantes como la secuencia orgánica insoslayable de retorno al estado de normalidad.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

1. Estímulos desencadenantes

La intervención quirúrgica, no obstante, tan sólo va a representar el núcleo central de una serie de factores agresivos, de índole psicofísico, que incidiendo sobre el paciente, en un corto espacio de tiempo, van a ser capaces de inducir una respuesta biológica, cuya intensidad es modulada en el devenir patocrónico de la agresión quirúrgica (Tabla II-1).

A G R E S I O N		Q U I R U R G I C A
FACTORES PREOPERATORIOS	Miedo, Dolor, Frío	
	Mínima lesión tisular	REACCION
	Inmovilización	BIOLOGICA
	Agotamiento físico	MINIMA
	Ayuno	
	Anestesia	
FACTORES PEROPERATORIOS	Hemorragia, Plasmorragia	REACCION
	Hipoperfusión hística	BIOLOGICA
	Hipoxia, Hiperapnia	INTENSA
	Acumulaciones parásitas	
Y	Shock	REACCION
POSTOPERATORIOS	Sepsis	BIOLOGICA
	Necrosis	MAXIMA

Tabla II-1. Factores agresivos concomitantes a la intervención quirúrgica. (Pera 1971)

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Ante este auténtico frente agresivo, el paciente va a poner en marcha una respuesta defensiva, que en el contexto de su complejidad se desarrollará de un modo dual: A nivel local (fenómenos inflamatorio y reparador tisulares) y a nivel general, pero integradas en una RESPUESTA PERSONAL unitaria. En frase metafórica de Moore "... el paciente quirúrgico se comporta como un camaleón, que sabe adaptar la calidad de su respuesta, su colorido, al fondo sobre el que se encuentra..." .

En este fondo único e intransferible, se hallan su edad, el sexo, el tono neurovegetativo, su capacidad metabólica, enfermedades o traumatismos previos... La totalidad del complejo reaccional, fundamentado en estas posibilidades personales, constituye la respuesta biológica a la agresión quirúrgica, la respuesta de una persona como entidad psicofísica.

Las situaciones recogidas en el primer apartado (factores preoperatorios), de modo individual son capaces de inducir una respuesta biológica discreta, pero evidente. Dentro de la globalidad del concepto de agresión quirúrgica, estos factores aparecen como los "estímulos iniciadores" de la gran respuesta ocasionada por la intervención, y cronológicamente suelen ser fenómenos agresivos preoperatorios.

Los fenómenos reseñados en el apartado siguiente (factores per-postoperatorios) suelen desarrollarse durante el acto operatorio o inmediatamente después del mismo; en otras ocasiones, le preceden complicando su pronóstico si no son previamente controlados. Todos los componentes de este segundo apartado, dan origen a un intenso desequilibrio en la homeostasis, induciendo una fuerte respuesta biológica.

La triada shock-Sepsis-Necrosis constituyen graves complicaciones, ya sean previas o secundarias a la intervención, con la

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

particularidad de un denominador común: La producción a gran escala de tejidos desvitalizados. Cada uno de ellos, posee suficiente capacidad agresiva como para desarrollar una máxima respuesta biológica, pero los riesgos de que ésta fracase resultan muy elevados. Cuando las tres complicaciones se conjugan, las posibilidades de recuperación son mínimas o nulas.

La lesión traumática puede ocurrir en formas tan diversas, que no resulta sorprendente el que la respuesta biológica a este tipo de lesión sea tan variable. Sin embargo, existen alteraciones endocrinas y metabólicas comunes a multitud de procesos lesionales que, observadas detenidamente, pueden ser consideradas como la respuesta orgánica a la acción traumática, operatoria o accidental; en un plano meramente elemental, exento de toda connotación específica. Estas reacciones orgánicas, a veces, se modifican ampliamente por la anestesia, la restitución de líquidos y electrolitos, la transfusión sanguínea y otros factores yatrogénicos (quirúrgicos y/o anestésicos), lo que implicará evoluciones dispares variando de modo considerable en la magnitud y la dirección de la respuesta biológica.

El concepto de la respuesta endocrino-metabólica a la agresión, ha presentado a lo largo de las dos últimas décadas importantes variaciones, tal y como expuso Sir David Cuthbertson en sus documentadas revisiones de 1976^{134..} y de 1979^{135..}.

¿ A través de que tipo de estímulos la agresión, operatoria o traumática, va a ser capaz de desencadenar las complejas reacciones fisiopatológicas, fundamentos de las observaciones clínicas, con la finalidad del mantenimiento de la constancia en el medio interno, condición vital "sine qua non" en el sentir de Claude Bernard ? ...

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

2. Alteraciones neuroendocrinas

En la situación idónea, relativamente infrecuente en la práctica quirúrgica, de unos mecanismos homeostáticos inalterados y ante la ausencia de complicaciones pre-intraoperatorias, los estímulos iniciadores de la respuesta endocrinometabólica orgánica frente a la agresión, se podrían esquematizar en :

A.- Estímulos preoperatorios

B.- Estímulos peroperatorios

A.- Estímulos preoperatorios

A-1) Componente emocional

A partir de estímulos nerviosos que, iniciándose en áreas del cortex prefrontal (FD-FE de von Economo, 9-10 de Brodmann) y en el área límbica (LA-LC ó 13), van a ser capaces - vía fascículo medial del cerebro anterior - de producir una estimulación hipotalámica (áreas preópticas y núcleos mamilares).

A-2) Situación de ayuno preoperatorio

Se ha demostrado que la respuesta metabólica a la inanición, es un patrón integrado de cambios en los substratos y hormonas, en evidente relación con la duración del ayuno. Parece ser, según pléyade de datos experimentales, de que esta reacción orgánica está destinada a mantener niveles satisfactorios de glucemia, minimizando la pérdida de las proteínas totales del organismo. No obstante, la perduración del estado de ayuno va a conducir al consumo de proteínas corporales (consecuente debilidad muscular y complicaciones respiratorias) o a la pérdida de las defensas del huésped contra la infección con posibilidad de muer

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

te, a menudo producida como consecuencia de neumonía. El combustible, cuya depleción limita la supervivencia, no es la grasa ni los glúcidos, sino proteína corporal.

No debe resultar extraño esta orientación monopolista del organismo, hacia la preservación de los niveles de glucemia, dada la existancia de tejidos vitales estrictamente glucodependientes, con un débito de 200 gr. glucosa/día en condiciones normales; encontrándose entre ellos: El sistema nervioso (en especial el cerebro), el tejido hematopoyético (células formes sanguíneas), capa medular del riñón, tejido de granulación...

Dada la escasez en reservas corporales de este principio inmediato, en un adulto de 70 Kg. aproximadamente 225 gr. en forma de glucógeno hepático y muscular, fungibles en un periodo de 12-24 horas, frente a un estado de inanición el organismo va a ser "capaz" de producir modificaciones del metabolismo intermedio en la totalidad de los principios inmediatos, estableciéndose un proceso de catabolismo endógeno (sustitutivo de la falta de aporte energético exógeno), cuya misión primordial en una fase inicial (fase de ayuno inicial) será garantizar un aporte adecuado de glucosa, mediante la glucogenólisis-neoglucogénesis-lipólisis-proteólisis.

Esta trasmutación del metabolismo intermedio va a tener un origen hegemónico: Las alteraciones hormonales. Durante la inanición, esencialmente se puede observar una disminución de la actividad de la insulina (I) y un aumento concomitante en la actividad del glucagón (Buchanan 1971^{75...}, Lee 1971^{380...}), hormona que antagoniza prácticamente todos los efectos insulínicos (Shrago 1953^{618...}, Steinberg 1959^{636...}, Landau 1967^{369...}, Mallette 1969^{415...}, Gleize 1971^{246...}, Lee 1971^{380...}, Lefebvre 1972^{383...}, Carlo 1973^{89...}).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Por lo cual, la proporción insulina/glucagón presentará valores inferiores a la unidad (valor observado en condiciones de normalidad). La apreciación de que el índice insulina/glucagón (índice I/G) pudiera considerarse como dato cuantitativo de la situación del equilibrio anabolismo-catabolismo orgánicos, indujo a ciertos autores (Unger 1971⁶⁵⁸) a la consideración de que sus variaciones, podían reflejar cambios paralelos del estado nutricional del sujeto: Cifras superiores a la normalidad, indicarían un claro predominio de la insulina (hormona anabolizante por excelencia) sobre el glucagón; contrariamente, cifras inferiores a la unidad, detectarían dominancia de la hormona glucogénica (netamente catabolizante) sobre la insulina.

La desproporción del índice I/G, con evaluación inferior a la unidad, va a entrañar:

- El bloqueo en la síntesis de glucógeno.
- La estimulación de la glucogenólisis.
- * - La inhibición de la liberación compensadora de insulina.
- La estimulación de la neoglucogénesis, y por ende de la proteólisis.
- * - La inhibición de la liberación de insulina, que normalmente producen los aminoácidos.
- La estimulación de la lipólisis y de la liberación de ácidos grasos libres.
- La facilitación en la liberación de catecolaminas.
- La aparición de un estado "diabético".

Durante la fase de ayuno inicial, y a través del proceso de glucogenólisis, el organismo va a ser capaz de recuperar dia-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

riamente 53 gr. de glucosa, con un rápido agotamiento de las reservas orgánicas (pg. 55) de este polisacárido.

A través de la vía neoglucogénica, que acontece a nivel hepático (90%) y renal (10%), se obtendrán 127 gr. glucosa/día procedentes de proteínas lábiles (musculares, hepáticas, intestinales, esplénicas, renales) y derivados lipídicos (glicerol). Ya que la gluconeogénesis es posible a partir del piruvato y del lactato (proporcionan 36 gr. glucosa/día), glicerol (puede aportar 16 gr. glucosa/día), alanina (máximo substrato con una posible aportación de 75 gr. glucosa/día) y otros aminoácidos. La totalidad de la regulación de la neo-glucogénesis dependerá de la disponibilidad de substratos, de la actividad enzimática y de la acción hormonal; al comienzo de la inanición, la gluconeogénesis se verá estimulada - fundamentalmente - por un aumento de los precursores disponibles. Ante una prolongación del estado de ayuno, y ante la disminución del substrato disponible, este proceso bioquímico disminuiría significativamente. Aun cuando los mecanismos neoglucogénicos representan solamente la cuarta parte del gasto de glucosa hepática (durante la fase de ayuno inicial) a medida que se agota el glucógeno hepatocítico se hace crítica la capacidad de aumentar este proceso metabólico, con el fin de satisfacer las necesidades imprescindibles de glucosa en los tejidos.

Reflejo del catabolismo proteico, proteólisis, va a ser posible constatar un aumento del nitrógeno urinario (del orden de 8-12 gr./día), más acentuado en periodos precoces (Keys 1950)^{3 4 9} para alcanzar tasas mínimas en el espacio de unos 5-7 días (Martín, 1922)^{4 2 0}; a continuación, la excreción urinaria de nitrógeno sigue a razón de una pérdida total de 3-5 gr./día, por lo que irremisiblemente se abocará a una situación de un balance nitrog

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

genado negativo escaso y mantenido (Pretorius, 1964^{540..}). La excreción urinaria de nitrógeno, va a seguir un ritmo paralelo a la pérdida ponderal durante los primeros 4-5 días de inanición, posteriormente, hacia el 5-7 días, la eliminación de nitrógeno por la orina divergirá de la curva ponderal, alcanzando cotas de mínimos (pg. 57) que perdurarán cierto periodo de tiempo.

La lipólisis, va a permitir el suministro de la mayoría de los requerimientos de combustibles para otros tejidos no glucodependientes, merced a la movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo (procesos de oxidación de los ácidos grasos libres - FFA - y de cetogénesis), de forma que el corazón y los músculos consumen - de modo preferencial - FFA, del orden de 60 gr. de lípidos/día; durante este periodo de ayuno inicial, la captación hepática de FFA se incrementa notablemente, estimándose que se encuentra triplicada a las 120 horas de inanición. Bolinger (1966^{57...)} calculó que solamente un 20% de la pérdida de peso corporal, durante el ayuno agudo, derivaba de la grasa orgánica.

En balance metabólico enegético global, durante esta primera fase de inanición, el organismo conseguirá - vías glucogenólisis y neoglucogénesis - un total de aproximadamente 180 gr. de glucosa/día, a cambio de un alto costo: Pérdida de masa corporal 300-500 gr./día (Kinney, 1959^{353..}), pérdida de las reservas de glucógeno orgánico 225 gr., pérdida de tejido muscular 180-300gr diarios, pérdida de grasa de reserva 150-250 gr./día.

En la tabla II-2 se resumen esquemáticamente las características metabólico energéticas de la fase de ayuno inicial, en una persona adulta de 70 Kg. de peso, libre de situaciones estresantes y de ingresos calóricos.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

F A S E D E A Y U N O I N I C I A L

A D A P T A C I O N M E T A B O L I C A

FINALIDAD

- El mantenimiento de aporte adecuado de glucosa

METODOS

- Glucogenólisis hepática y muscular	53	gr/día
	Lactato	36 gr/día
- Neoglucogénesis hepática y renal	Glicerol	16 gr/día
	Alanina	75 gr/día
Total de glucosa disponible		180	gr/día

C A R A C T E R I S T I C A S M E T A B O L I C A S

* METABOLISMO BASAL	1800	cal/día
* CONSUMO	Triglicéridos	160 gr/día
	Proteínas	75 gr/día
* DEBITO SUPRAHEPATICO DE GLUCOSA	180	gr/día
- Metabolismo cerebral ($CO_2 + H_2O$)	144	gr/día
- Resto de tejidos glucodependientes (Lactato + Piruvato)	36	gr/día
* DISMINUCION DE LA GLUCEMIA ESTABILIZADA	60	mgr%
* AUMENTO DE LA EXCRECION URINARIA DE NITROGENO (En forma de urea)	20	gr/día
* DISMINUCION DE LA INSULINEMIA			
* AUMENTO DE LA GLUCAGONEMIA			

Tabla II-2. Características metabólicas energéticas de la fase de ayuno inicial, en adulto de 70 Kg. de peso corporal.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

B.- Estímulos peroperatorios

B-1) La Anestesia

Desde hace tiempo, ha constituido motivo de estudio como una de las causas iniciadoras de la respuesta endocrino metabólica orgánica al acto quirúrgico.

La Anestesia propiamente dicha, desempeña un papel determinante en la génesis de las perturbaciones endocrinas implicadas durante la intervención quirúrgica, y particularmente en el hiperaldosteronismo secundario constatado. En efecto, estas perturbaciones resultan evidenciab^les desde el mismo inicio del acto operatorio, con características peculiares según el tipo de agente anestésico utilizado.

El mecanismo responsable de estas alteraciones, parece estar relacionado y condicionado por factores determinantes esenciales, probablemente imbricados, de naturaleza hemodinámica y metabólica. La reacción endocrinológica a los diferentes fármacos anestésicos no es de carácter unívoco, como subrayara Du Cail^{lar} en la tesis de Romieu (1975)^{560...}, el cual propuso una clasificación de las drogas anestesiológicas en función de la reactividad endocrina que fuesen capaces de inducir.

En enfermos anestesiados con éter y protóxido de nitrógeno, pudo objetivarse un aumento de la secreción de ACTH, con incremento proporcional en los niveles sanguíneos de cortisol (Oyama, 1968)^{495...}. Tras la administración de halothane, se han constatado discretos aumentos de la GH (Oyama, 1971)^{498...}, al igual que tras la utilización de neuroleptoanalgesia y de gamma-hidroxibutirato (Oyama, 1970)^{496~7}. Según Honda (1969)^{306...}, ello podría ser debido a que la actividad del neocortex inhibiría la secreción hipotalámica del factor liberador de la hormona del creci-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

miento (GH o STH).

La acción de la Anestesia sobre la secreción de la ADH, resulta tema de controversia. Pues mientras autores tales como Moran (1967)^{458...} y Philbin (1970)^{520...} consideraron que la secreción de esta hormona hipofisaria no se acrecentaba con el acto anestésico, otros (Oyama, 1973)^{499...} demostraron un efecto inverso en el curso de la anestesia con dietiléter.

En el año 1973, Oyama^{499...} demostró el aumento de la tasa de aldosterona plasmática en el transcurso de anestias llevadas a cabo con éter, metoxifluorano y thiopenthal. Scherpereel, en 1979^{593...}, observó entre pacientes anestesiados con enfluorano, la persistencia de una buena estabilidad neurosimpática, como podía atestigüarse por la ausencia de variaciones significativas de las catecolaminas sanguíneas en el curso de la intervención; considerando, a la vista de los resultados clínicos, que este agente anestésico estimulaba específicamente el eje hipofiso-suprarrenal sin afectar la estructura medular. Estudios anteriores de Oyama (1973)^{500...}, habían constatado analíticamente la acción del enflurano sobre la corteza suprarrenal: La cortisolemia disminuye al inicio de la operación, elevándose ulteriormente - tras unos treinta minutos de operación - para alcanzar unos valores máximos después de las dos horas; resultados parejos a los expuestos por Dobkin, en 1968^{162...}. Los efectos del enfluorano sobre la actividad corticosuprarrenal son parecidos a los del metoxifluorano - análogo químico -, difiriendo de los del halothane, a pesar de las similitudes clínicas.

Según Naruse (1971)^{471...} la actividad de la renina plasmática no se modifica durante el inicio de la agresión quirúrgica, y no se incrementa hasta el final de la misma - debido a un aumento de la secreción de aldosterona, consecuente a las modificaciou

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nes hemodinámicas inducidas por diversos fármacos anestésicos, resultando viable que el mecanismo de retrocontrol resulte inoperante durante situaciones de stress. Casi un lustro después, Hackl (1975)^{269.} puso en evidencia una elevación de la actividad plasmática de renina y de la tasa de aldosterona sanguínea durante el periodo postoperatorio inmediato, en pacientes sometidos a la técnica de neuroleptoanestesia.

La anestesia general por inhalación, puede producir importantes cambios en la hemodinámica renal como demostraran Mazze (1963)^{424.}, Papper (1964)^{505.} y Deutsch (1969)^{157.}. Estas variaciones del flujo sanguíneo intrarrenal van a influir de modo notorio sobre la función renal, y poderosamente sobre la excreción del agua y de los electrolitos. Esta disregulación va a reconocer en sus orígenes un decremento del flujo sanguíneo renal - en relación con un aumento de las resistencias vasculares renales - junto a una disminución de la precarga miocárdica - con un menor volumen sistólico de eyección -. De este modo, el protóxido de nitrógeno desarrollaría sus efectos iatrogénicos en razón de su capacidad depresiva miocárdica, de cuantía variable en razón de la proporción de O_2 en la mezcla anestésica, como demostrara Dottori en 1976^{169.2}.

Schweizer (1967^{607.}, 1968^{608.}) llevó a cabo estudios sobre la acción de diversos agentes anestésicos en el ciclo de Krebs, reseñando los marcados aumentos de ácido láctico y pirúvico obtenidos en pacientes anestesiados con éter; aportando diversos mecanismos etiopatogénicos hipotéticos (acción simpaticomimética, depresión tanto del transporte intramitocondrial de electrones como de los sistemas glicerofosfato-acetoacetato- β hidroxibutirato para la transferencia de equivalentes reductores a través de la membrana mitocondrial) en un intento de explicación fisiolo-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

patológica. Este mismo autor (Schweizer, 1969)^{609..} observó alteraciones (+) de la glucemia en el transcurso de anestias con halothane; este incremento de los niveles sanguíneos, lo achacó a que al tratarse de un fármaco de estructura glicídica-fluorada bien podría tener una acción similar al fluoruro sódico, es decir, inhibiendo la enolasa (enzima catalizadora de la transformación del glicerofosfato en fosfoenolpiruvato).

B-2) Las variaciones térmicas ambientales

El metabolismo energético del organismo se encuentra íntimamente relacionado con la temperatura ambiental, tal y como puede ser intuido a partir del concepto de "tasa metabólica basal". Al igual que los metabolismos glicídico, lipídico y proteico presentan un nexo de unión indisoluble con el metabolismo energético.

La relación gráfica existente entre temperatura ambiental (T) y gasto metabólico en reposo (GMR) se representa en la figura II-1.

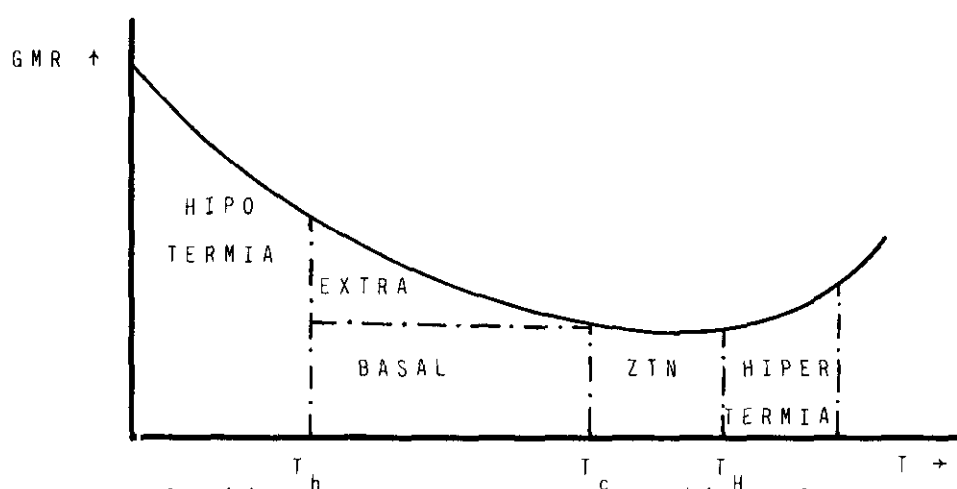


Fig. II-1. Relación entre temperatura ambiental y gasto metabólico en reposo.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En un proceso de abstracción mental que permitiese descartar temporalmente, los efectos de la actividad física y el traumatismo sobre el metabolismo energético, en la gráfica T-GMR puede apreciarse, que existen ciertos márgenes de temperatura ambiental ($T_c - T_h$) entre los que el gasto metabólico resulta mínimo, constituyendo la zona termoneutra (ZTN), cuantitativamente igual a la tasa de metabolismo basal en la fase de postabsorción, correspondería a una temperatura externa de 27°-30°C.

Aun cuando al límite inferior del área ZTN se le considera comúnmente como "temperatura crítica" (T_c), a la vista de la Fig. II-1, puede apreciarse que los puntos T_h y T_H sobre el eje de abscisas pueden, y deben, asimismo evaluarse como críticos, en tanto y en cuanto, temperaturas ambientales superiores a T_H darán origen a cuadros de hipertermia y valores inferiores a $T_{h_{ori}}$ originarán situaciones de hipotermia. Según Scholander (1960)^{5,9,6...}, el punto T_c se situaría en un valor de 27°C para el hombre (en la rata se cifra en 29°C); mientras que las abscisas T_h y T_H variarían, de modo considerable, según determinadas circunstancias tales como la actividad muscular, la velocidad del viento...

El incremento del GMR que se aprecia cuando la temperatura ambiental supera la cota T_H , es debido al aumento de la carga de trabajo fisiológico involucrado en el sensible proceso de termoregulación; la consecuente discreta elevación de la temperatura corporal, producirá aceleración de las reacciones químicas orgánicas - efecto C_{10} de Brodie (1945)^{6,7,8...} - con producción de calor.

Por debajo de la cota T_c se requeriría un trabajo metabólico y fisiológico supernumerario para el mantenimiento de la termogénesis, que resultaría insuficiente para temperaturas externas iguales o inferiores a la cota T_h .

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Con temperaturas ambientales comprendidas dentro del área ZTN, la regulación térmica se efectuará principalmente por redistribución de la corriente sanguínea, no iniciándose aún la sudoración termoreguladora mientras que el metabolismo energético se instaurará en una tasa basal mínima (Gelineo, 1964)^{236...}. Espacios ambientales con temperaturas inferiores a T_h o superiores a T_H conducirán ciertamente a sensaciones y tensiones de frío o calor respectivamente. En el hombre sano, resulta asimismo importante - como mecanismo termoregulador - la selección voluntaria de la vestimenta. Consolazio (1970)^{111...} llegó a apuntar la posibilidad de que el aumento de peso a causa de las ropas elegidas, con idea de un mayor aislamiento térmico, podría explicar la elevación del gasto energético total observado durante las estaciones frías.

Como ya fué indicado por Morris (1971)^{460...}, si el paciente potencialmente perdiera, en el transcurso de la intervención quirúrgica, mayor energía calorífica que la producida endógenamente, sus consecuencias podrían resultar muy importantes; dado que los mecanismos termoreguladores contra la pérdida calorífica no serían capaces de compensar el déficit, al encontrarse el sujeto sometido a la acción vasodilatadora y miorrelajante anestésica. Con anterioridad, Okada (1970)^{490...} había expuesto que los descensos de la temperatura ambiental, no parecían tener influencia alguna sobre el hipotálamo, al menos, en cuanto a la secreción de GH.

Las instalaciones isotérmicas de los modernos quirófanos, han soslayado en gran medida las posibles variaciones térmicas ambientales, no obstante, es preciso no relegar al olvido este factor periorgánico como constituyente de la agresión quirúrgica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

B-3) Los factores humorales locales

La lesión tisular ocasionada por las maniobras quirúrgicas puede dar lugar a la liberación de diversas sustancias (histamina, serotonina, bradiquininas...), que como señalara Schumer en el año 1965^{603..}, bien podrían hacer pensar en la existencia de un hipotético "factor hormonal local".

En la actualidad, las supuestas vías humorales de iniciación de la respuesta endocrino metabólica frente a la agresión, no han sido claramente establecidas, habiéndose sugerido una amplia variedad de complejos iniciadores, que abarcan desde las prostaglandinas (Wilmore,1976)^{690..}, pasando por "las hormonas" de la herida (Clowes,1976^{101..}, 1983^{102..}) hasta los pirógenos o endotoxinas bacterianas (Baracos,1983)^{31...}.

En el sentir de Clowes (1983)^{102..} se tratarían de glicopéptidos, de bajo peso molecular (4274 daltons) que, aunque por su esqueleto estructural no pertenecerían a las hormonas, se comportarían como tales presentando una acción proteolítica y colaborarían a la situación de resistencia insulínica; su origen radicaría en los leucocitos o macrófagos presentes en los tejidos lesionados.

Mientras que para Baracos (1983)^{31...} se trataría de pirógenos, del tipo de la interleukina 1, con acción a nivel de la prostaglandina E_2 .

Aun cuando la relación entre los factores reseñados y las alteraciones en el metabolismo intermediario, sugieren que esta influencia es poco valorable, salvo en intervenciones con gran destrucción tisular, existen evidencias de su acción sobre los mecanismos de defensa del huésped (producción de reactantes de fase aguda, alteración de la actividad del complemento, de la función fagocitaria de los leucocitos polimorfonucleares...).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

B-4) Los estímulos nerviosos

Van a constituir el factor decisivo, incluso en el periodo postoperatorio, merced a los estímulos dolorosos presentes en la región objeto de la lesión. De forma y modo, que la vía espinal adquirirá una especial trascendencia, al ser trasmisora tanto de estímulos somáticos como viscerales.

Ya Hume, en 1959^{315...}, demostró la inalterabilidad de los niveles plasmáticos de ACTH y 17-OH-corticoides, mediante la estimulación térmica, si previamente se había efectuado la denervación de la zona agredida.

De un modo experimental, Ukai (1968)^{655...} observó que la respuesta neurohipofisaria a la intervención quirúrgica era debida, fundamentalmente, a estímulos nerviosos transmitidos al hipotálamo - vía sistema ascendente nociceptivo -, que resultaban inhibidos con la práctica de la cordotomía y de la rizotomía dorsal. Hallazgos que, al menos en parte, justificaban las experiencias de Krieger (1960)^{366...} sobre pacientes parapléjicos, que habían sido sometidos a exéresis de amplias úlceras por decúbito.

En una serie de enfermos sometidos a raquianestesia, Newsome (1971)^{476...} no constató variaciones ostensibles en los niveles plasmáticos de ACTH y GH durante el periodo peroperatorio, responsabilizando del hecho a un teórico bloqueo de la vía aferente espinal.

Esta diversa variedad de estímulos nerviosos, originados en la región anatómica objeto de la actuación del cirujano, van a producir - de un modo inmediato - un efecto dicotómico:

a) Una respuesta con efecto a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas metaméricas.

En base a un reflejo autonómico, se va a producir una estimulación de las terminaciones nerviosas simpáticas y de la médu-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la suprarrenal - fibras postgangliónicas del ganglio celíaco, en el caso particular de intervenciones abdominales - con el subsiguiente aumento en la producción y liberación de catecolaminas; hecho constatado por Franksson (1954)²²⁶, y posteriormente ratificado por Hardy, en 1959²⁸⁵, mediante la toma de muestras sanguíneas a nivel de la vena adrenal cortical (veáse fig.II-2).

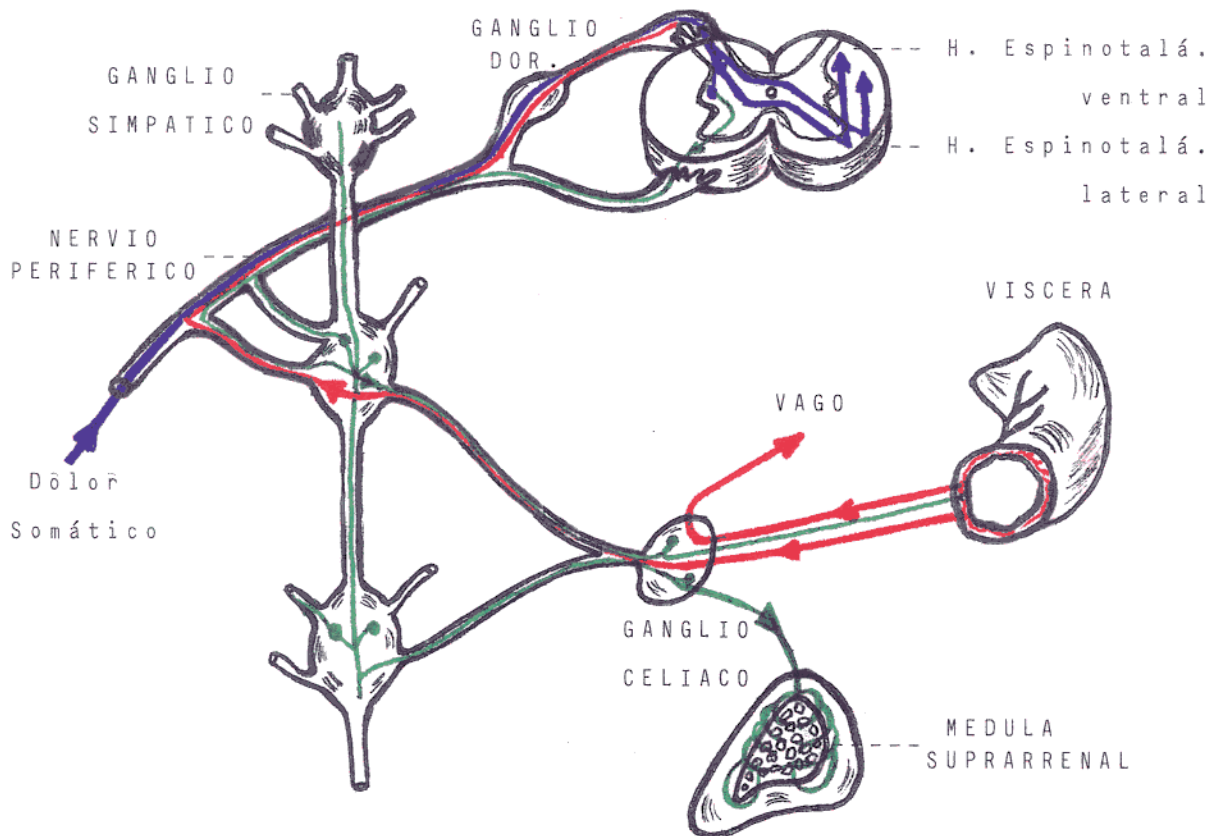


Fig. II-2. Estructura de reflejo autonómico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En este proceso de hiperfunción catecolamínica, se detecta un incremento más marcado de las tasas de noradrenalina, que iniciándose ya durante la intervención, persistirán elevadas hasta las 24-48 horas del periodo postoperatorio; refiriendo Haugen (1966)^{288...}, que el ascenso puede alcanzar índices del 2000%.

El significado fisiopatológico de esta hipersecreción de catecolaminas, debe ser entendido en base a la superación de una "situación de emergencia", potenciándose sus efectos cardiovasculares y metabólicos - α estimulantes (glucogenólisis hepática ; acción antiinsulínica) β estimulantes (glucogenólisis muscular; lipólisis) en concepto de Porte (1967)^{530...} -.

b) Una estimulación hipotalámica.

A través de impulsos aferentes vehiculizados por medio de diversas vías nerviosas, a saber (Balíbreá,1975)^{29...} :

- Impulsos viscerales guiados por las fibras aferentes vagales (X par), que acoplándose en ciertas regiones anatómicas a fibras del nervio glossofaríngeo (IX par), a través del pedúnculo mamilar, terminarán en el cuerpo mamilar hipotalámico.

- Estímulos somáticos y viscerales conducidos por haces espinotalámicos e integrados en el sistema lemniscal; así como fibras del IX par, que a través del pedúnculo mamilar finalizarán en el lemnisco trigeminal - núcleo arcuato -, de estos centros grises pasarán al hipotálamo por el haz mamilo talámico.

- Fibras extralemniscales que, por medio del sistema límbico, vehiculizarán estímulos vía hipocampo-fórnix-hipotálamo.

- La formación reticular ascendente - representante de un sistema complementario del pedúnculo mamilar y lemniscos - que utilizando la vía reticulohipotalámica alcanzarán el hipotálamo.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- Fibras de conexión internucleares hipotalámicas.

Como puede observarse en la fig. II-3, la estimulación hipotalámica se efectúa tanto directa como indirectamente.

El sistema límbico, constituido por el lóbulo límbico (circunvolución del cíngulo, istmo, hipocampo, uncus) y los núcleos subcorticales correspondientes (septales del hipotálamo, anteriores del tálamo, amigdalino), va a ser capaz de estimular, a nivel de los cuerpos mamilares, el hipotálamo a través del fórnix o trigono; que constituye la principal proyección del uncus, hipocampo y núcleo amigdalino hacia esta estructura subtalámica.

El sistema reticular, que extendiéndose desde la médula es pinal hasta el diencéfalo, en su calidad de "vigilante" de la ac tividad de fondo de la totalidad del sistema nervioso central, a pesar de su carácter inespecífico, asimismo activará de modo directo las formaciones hipotalámicas, vía retículohipotalámica.

El fascículo de Schütz, longitudinal dorsal, conexionará directamente los núcleos posteriores del hipotálamo con los núcleos vegetativos de los pares craneales VII bis, IX y X, asegurando el gobierno vegetativo del tronco cerebral en conjunto.

La estimulación indirecta, vía talámica, va a ser llevada a cabo por aferencias englobadas en la cinta de Reil medial o lemnisco sensitivo. Esta gran vía sensitiva, vehiculizará tanto los fascículos espinotalámicos ventral y lateral, como fibras aferenciales procedentes de los núcleos sensitivos del tracto so litario (IX y X pares) y principal del trigémino. Que finalizán-do sus trayectos en los núcleos ventral posterolateral y arque-do del complejo talámico, originarán estímulos a nivel del nú-cleo medial del tálamo, capaces de alcanzar las estructuras sub-talámicas, por el sistema periventricular (vía mamilotalámica).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

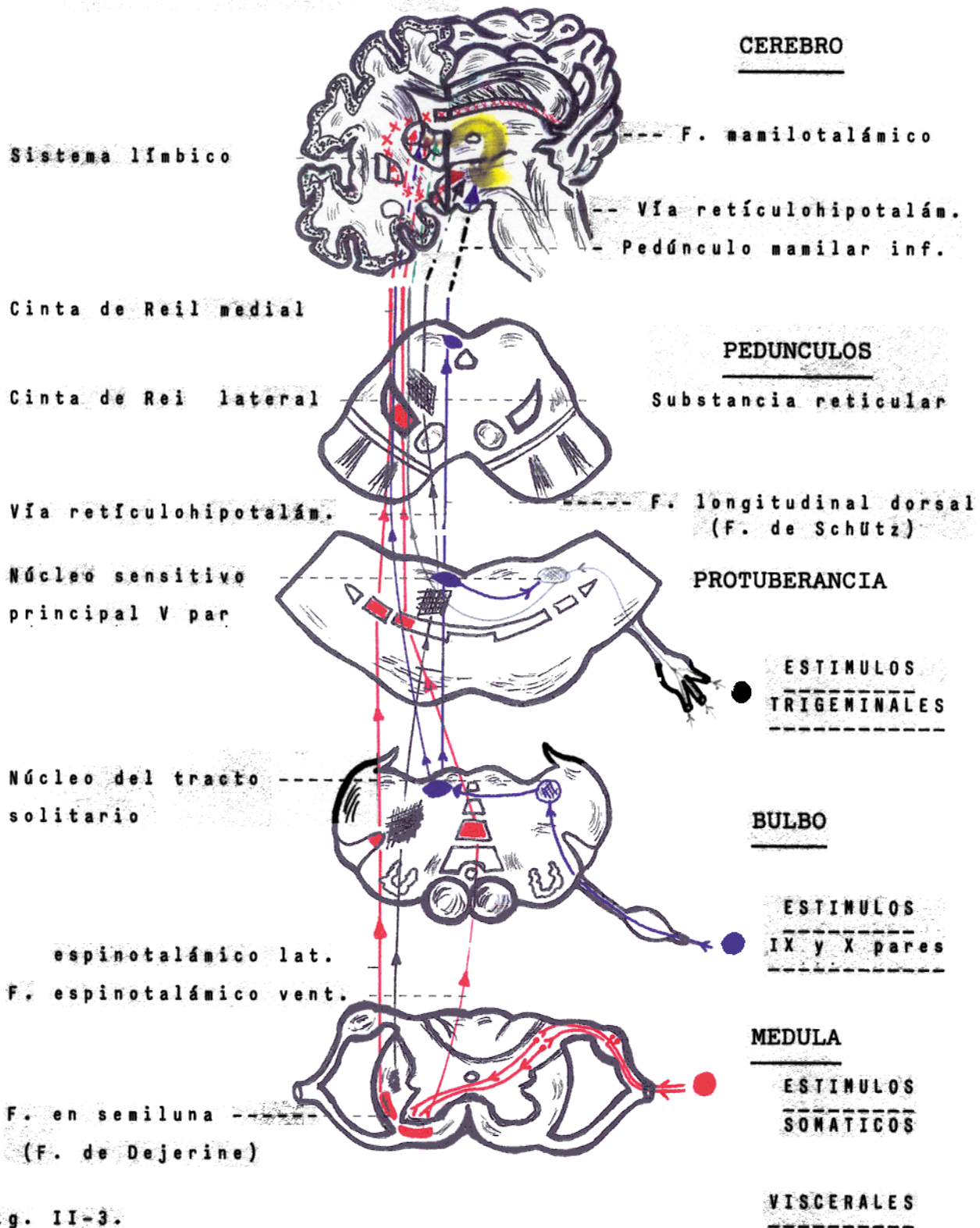
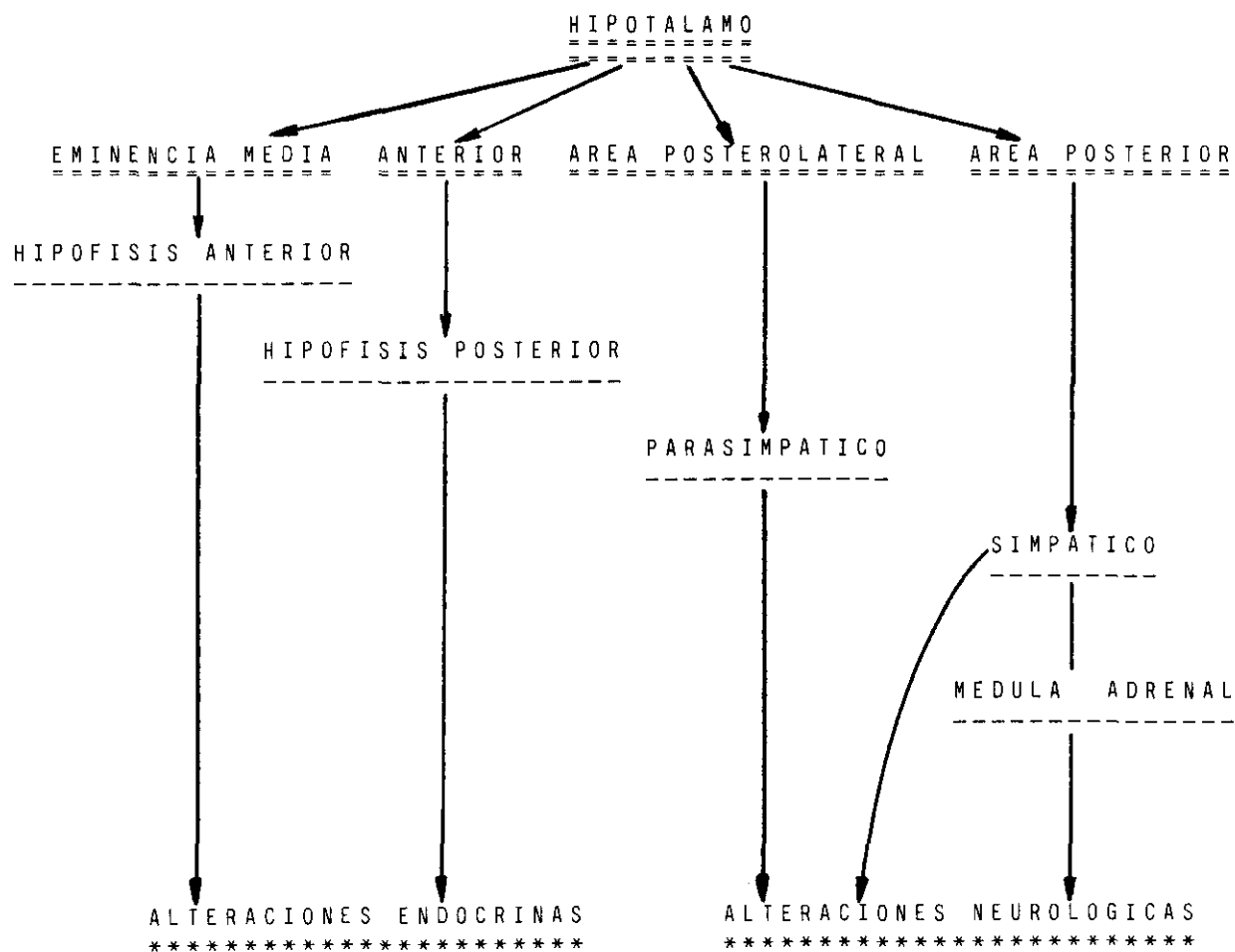


Fig. II-3.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La activación de determinadas formaciones grises y áreas hipotalámicas, va a desencadenar una serie de mecanismos neuroendocrinos (con un eje clave hipotálamo-hipófisis-suprarrenal), no solamente iniciadores, en gran medida, de la respuesta biológica del organismo frente a la agresión quirúrgica, sino también capaces de mantenerla en el transcurso del tiempo.



II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

2.1. Alteraciones neurológicas

La excitación de ciertas áreas hipotalámicas, va a originar estímulos nerviosos eferentes descendentes, transmitidos, fundamentalmente, por fibras periventriculares e hipotálamoreticulares. Las primeras, integran uno de los sistemas descendentes más importantes del complejo hipotalámico; parte de ellas, originarias del núcleo hipotalámico posterior, sinaptarán a nivel de la calota del tronco cerebral (Fascículo de Schütz- Núcleo dorsal del vago), desde donde descenderán hasta la médula espinal, a través de la columna gris intermedia de las regiones dorsal y lumbar. Las fibras hipotálamoreticulares se dirigirán a la formación reticular del tegmento, y de allí a los núcleos motores del bulbo y a las neuronas motoras medulares. Por tanto, ambos haces serán capaces de activar a los componentes del sistema nervioso vegetativo (SNV) o sistema nervioso autónomo (SNA).

La acción integradora del SNV resulta de trascendental importancia para el estado de eufuncionalidad orgánica. En líneas generales, el SNA regula las actividades de estructuras que no responden al control volitivo, y que habitualmente "funcionan" por debajo del nivel consciente. De modo que, la respiración, la circulación, la digestión, el metabolismo... se encuentran moduladas, parcial o totalmente, por el SNV y sus conexiones centrales.

Como ya señalaran Claude Bernard (1879) y Cannon (1929), el equilibrio del medio interno orgánico está controlado, en una gran parte, por el sistema nervioso autónomo. El sistema simpático y el sistema parasimpático desarrollan funciones dispares en la regulación del medio interno:

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En condiciones de normalidad, el sistema simpático y la médula adrenal asociada, no son esenciales para la supervivencia; los animales de experimentación totalmente deprivados del complejo simpáticoadrenal, pueden llevar una existencia bastante normal dentro del laboratorio. En cambio, en circunstancias de estrés, la ausencia del funcionalismo simpáticosuprarrenal resulta muy relevante, detectándose serias deficiencias en la actuación de las "fuerzas protectoras del organismo". El sistema simpático es activo en todo momento, con un grado de funcionalidad variable, según la circunstancia y el órgano en cuestión; de este modo, la unidad orgánica logra los delicados ajustes a un medio de constantes variaciones. Se instituirá la unidad funcional simpáticoadrenal, en todas aquellas situaciones en las que estructuras corporales inervadas "simpáticamente", sean afectadas de un modo simultáneo, preparando al organismo para una reacción de lucha o una reacción de huida.

El sistema parasimpático, está organizado, principalmente, para llevar a cabo descargas discretas y localizadas, no para ejecutar respuestas masivas y globales. Sus acciones se relacionan, en especial, con las funciones de conservación y restauración de la energía orgánica, más que con el gasto o el consumo de la misma; si la totalidad de los nervios parasimpáticos descarga ran impulsos al unísono, no se obtendría ningún propósito útil para el organismo.

Es preciso considerar, que el transmisor neurohumoral de todas las fibras autónomas preganglionares, de la globalidad de fibras parasimpáticas postgangliónicas y de algunas fibras simpáticas postganglionares, es la acetilcolina; constituirán las fibras colinérgicas (Dale, 1934)¹⁴⁷.. Mientras que la inmensa ma-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

yoría de las fibras simpáticas postganglionares, tienen como neurotransmisor a la norepinefrina - constituyen las fibras adrenérgicas (Dale, 1934)^{147...}. Años más tarde, Dale (1954)^{148...} propuso la terminología de colinoceptivas y adrenoceptivas, para designar las zonas (posteriores a las uniones) sobre las que actuarían los respectivos transmisores. A su vez, Ahlquist (1948)^{2...} deslindaría los impulsos adrenérgicos, en base al tipo de receptores, en α y β .

A continuación, en las tablas II-3, II-4, II-5, se compendian los efectos consecutivos a la estimulación adrenérgica y colinérgica, en distintos órganos, estructuras viscerales y células efectoras (Goodman & Gilman, 1982)^{253...}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

RESPUESTAS DE LOS ORGANOS EFECTORES A IMPULSOS AUTONOMOS

<u>ORGANO EFECTOR</u>	<u>IMPULSOS ADRENERGICOS</u>	<u>IMPULSOS COLINERGICOS</u>
<u>CORAZON</u>		
Nódulo S-A	$\beta_1 \uparrow$ Frecuen. cardiaca	\downarrow Frecuen. cardiaca
Aurículas	$\beta_1 \uparrow$ Contractilidad $\beta_1 \uparrow$ Veloc. conducción	\downarrow Contractilidad \uparrow Veloc. conducción
Nódulo A-V	$\beta_1 \uparrow$ Automatismo $\beta_1 \uparrow$ Veloc. conducción	Bloqueo A-V \downarrow Veloc. conducción
Sistema His	$\beta_1 \uparrow$ Automatismo $\beta_1 \uparrow$ Veloc. conducción	Efecto escaso
Ventrículos	\uparrow Contractilidad $\beta_1 \uparrow$ Veloc. conducción $\beta_1 \uparrow$ Automatismo \uparrow Marcapas. idiovent.	\downarrow Contractilidad
<u>VASOS</u>		
A. coronarias	α Constricción β_2 Dilatación	Dilatación \pm
A. piel-muco.	β Constricción	Dilatación
A. musc. esq.	α Constricción β_2 Dilatación	Dilatación
A. cerebrales	α Constricción	Dilatación
A. pulmonares	α Constricción β_2 Dilatación	Dilatación
A. visc. abd.	α Constricción β Dilatación	-----
A. glánd. sal.	α Constricción	Dilatación
V. sistémicas	α Constricción β_2 Dilatación	-----

Tabla II-3.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

RESPUESTAS DE LOS ORGANOS EFECTORES A IMPULSOS AUTONOMOS

<u>ORGANO EFECTOR</u>	<u>IMPULSOS ADRENERGICOS</u>	<u>IMPULSOS COLINERGICOS</u>
<u>PULMONES</u>		
Músc. bronq.	β_2 Relajación	Contracción
Glán. bronq.	? Inhibición (?)	Estimulación
<u>ESTOMAGO</u>		
Moti.- Tono	α_2 Disminución	Aumento
	β_2 Disminución	Aumento
Esfínteres	α Contracción	Relajación
Secreción	— Inhibición (?)	Estimulación
<u>INTESTINOS</u>		
Moti.- Tono	α_2 Disminución	Aumento
	β_2 Disminución	Aumento
Esfínteres	α Contracción	Relajación
Secreción	— Inhibición (?)	Estimulación
<u>HIGADO</u>		
	α Glucogenólisis	Síntesis glucógeno
	β_2 Gluconeogénesis	
<u>VIAS BILIARES</u>		
	— Relajación	Contracción
<u>PANCREAS</u>		
Acinos	α ↓ Secreción	↑ Secreción
Islotes (célB)	α ↓ Secreción	-----
	β_2 ↑ Secreción	-----

Tabla II-4.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

RESPUESTAS DE LOS ORGANOS EFECTORES A IMPULSOS AUTONOMOS

<u>ORGANO EFECTOR</u>	<u>IMPULSOS ADRENERGICOS</u>	<u>IMPULSOS COLINERGICOS</u>
<u>RIÑON</u>		
	$\beta_2 \uparrow$ Secreción renina	-----
<u>URETER</u>		
Moti.- Tono	α Aumento	Aumento (?)
<u>VEJIGA</u>		
M. detrusor	β Relajación	Contracción
Trígono	α Contracción	Relajación
Esfínter	α Contracción	Relajación
<u>AP. GEN. MAS.</u>		
	α Eyaculación	Erección
<u>AP. GEN. FEM.</u>		
Utero grávido	α Contracción	Variable
Utero ingrávido	β_2 Relajación	
<u>PIEL</u>		
M. pilomotor.	α Contracción	-----
G. sudorípar.	α Secrec. local	Secrec. generl.
<u>BAZO</u>		
Cápsula	α Contracción β_2 Relajación	-----
<u>SUPRARRENALES</u>		
	-----	Sec. adrenalina Sec. noradrenal.
<u>ADIPOCITOS</u>		
	α Lipólisis β_1 Lipólisis	-----
<u>PINEAL</u>		
	$\beta \uparrow$ Sínt. melaton.	-----

Tabla II-5

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Durante el proceso patocrónico de la agresión quirúrgica, se va a producir un marcado desequilibrio entre ambos componentes del SNA; de modo que, predominará el sistema simpático en una fase inicial (fase de lesión), con ulterior viraje hacia la hegemonía del sistema parasimpático (fase del punto crítico), que perdurará hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico, condición específica de la homeostasis.

El predominio inicial del componente simpático, implicará - lógicamente - notables incrementos de los compuestos catecolamínicos (ver fig. II-4), que actuarán, no solamente, como meros neurotransmisores, sino también, como auténticas hormonas.

Estas oscilaciones en la prevalencia neurovegetativa, condicionarán diversas alteraciones fisiológicas en órganos y sistemas, de importancia trascendental:

- Notable incremento del gasto cardiaco (tabla II-3), con mayores necesidades nutricionales para el miocardio.

- Modificaciones de la vasomotricidad, con alteraciones implícitas en la distribución de la "masa" sanguínea. En efecto, mientras que los efectos vasodilatadores coronario y pulmonar, acontecen eminentemente "in situ" - debidos a fenómenos autoreguladores metabólicos -, las arteriolas del músculo esquelético y vísceras abdominales (ante concentraciones de catecolaminas circulantes superiores a niveles normales) reaccionan de modo dispar; predominio de los β -receptores (vasodilatación) a niveles muscular y hepático, frente a una hiperrespuesta de los α -receptores (vasoconstricción) de las vísceras abdominales. Lo que va a desembocar en una alteración del equilibrio eufisiológico existente entre la perfusión hemática de los órganos viscerales profundos y de los órganos superficiales (en especial, plexo subpilar de la piel).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Hecho, ya observado y referido por Leriche: "... Todo traumatismo es una alteración de la vasomotricidad ...".

- Aumento de la secreción de renina, a nivel del aparato yuxtaglomerular de Goormaghtigh (vasoconstricción renal ?).

- Glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas.

- Disminución de la secreción pancreática de insulina, a nivel de las células β de los islotes de Langerhans.

- Lipólisis, a nivel del tejido adiposo.

(veáse también pg. 93)

En la gráfica subyacente, fig. II-4, se representan las variaciones de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, en relación con los estadios pre y peroperatorios.

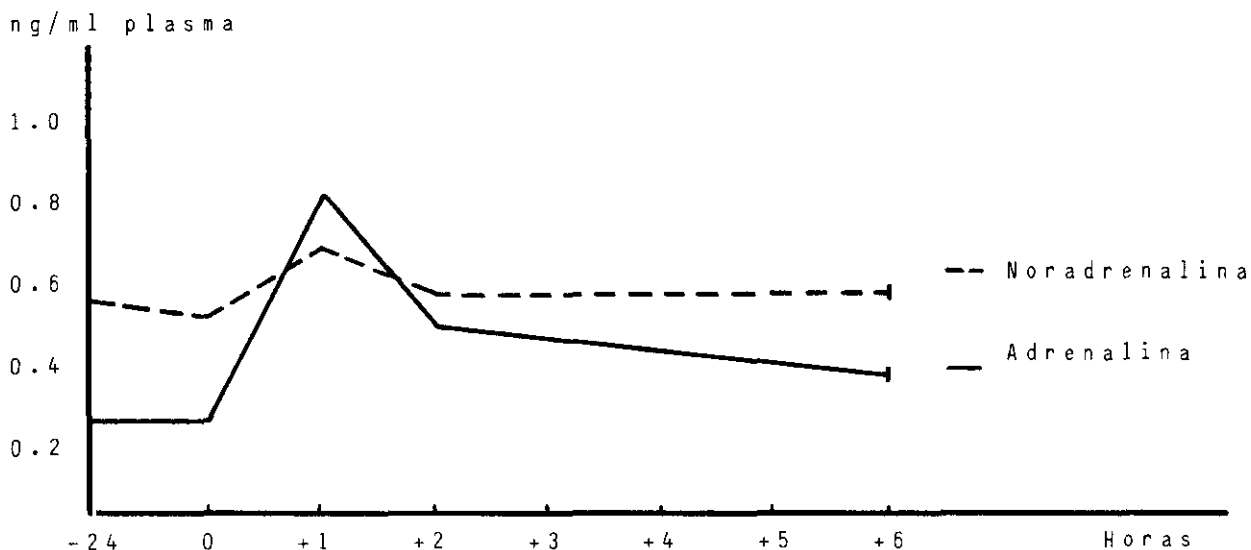


Fig. II-4. Niveles séricos de catecolaminas y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

2.2. Alteraciones endocrinológicas

Una vez se inicia la respuesta biológica a la agresión quirúrgica, acontecen cambios hormonales, interrelacionados entre sí, que van a condicionar alteraciones metabólicas complejas, de trascendental importancia clínica.

Estas alteraciones hormonales, se establecerán a dos niveles, deslindables únicamente con carácter analítico:

A.- Nivel endocrino central

B.- Nivel endocrino sistémico

2.2.A Nivel endocrino central

La estimulación hipotalámica a través de diversos estímulos nerviosos aferentes (veáse pg. 69), va a desencadenar - entre otras consecuencias - una activación de la adenohipófisis (liberación de releasing factor) y, en menor grado, de la neurohipófisis (fenómeno de neurosecreción).

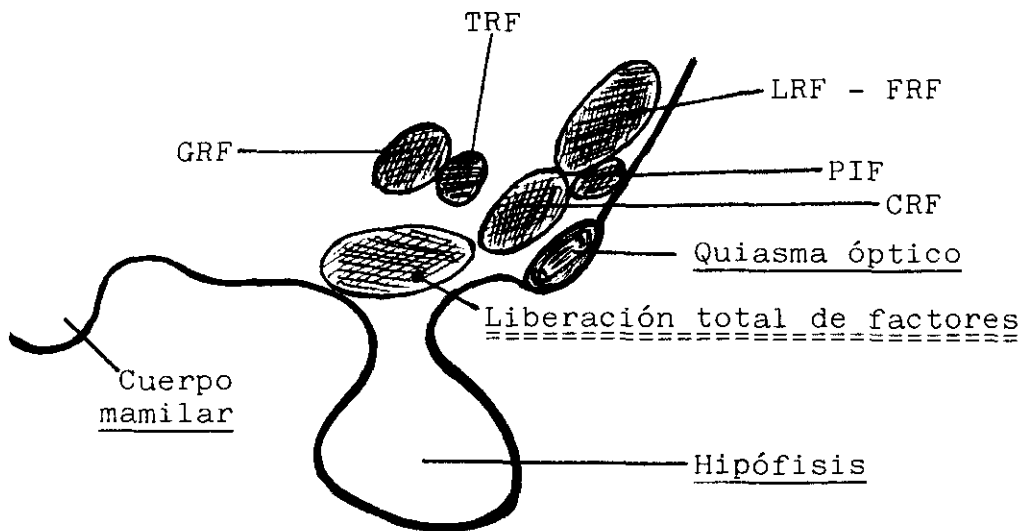
Los "releasing factor" son sintetizados y secretados por neuronas especiales, ubicadas en las proximidades anatómicas de la eminencia media, para ser conducidos ulteriormente - vía sistema venoso portal de Poppa-Fielding - hasta la hipófisis anterior. Aun cuando la estimulación eléctrica de la eminencia media provoca la liberación de prácticamente todos los factores hipotalámicos, los cuerpos neuronales se encuentran localizados en zonas discretas del hipotálamo o en regiones íntimamente relacionadas con el cerebro basal. Si bien los "loci" específicos de éstas células especiales resultan poco conocidos, basándose en estudios de estimulación eléctrica y de lisis nucleares, en la actualidad se acepta por la mayoría de los autores que los grupos celulares

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

importantes estarían ubicados en las siguientes estructuras hipotálamicas

- Hipotálamo anterior ----- CRF
- Núcleo ventromedial lateral ----- GRF
- Núcleo paraventricular ----- TRF
- Area preóptica medial ----- FRF
- Area preóptica medial ----- LRF
- Area preóptica lateral ----- PIF

No obstante, es preciso tener presente que, las áreas anteriormente reseñadas pueden resultar "simples estaciones de paso" para el relevo de señales secretorias adecuadas. Por lo que, estas localizaciones no deben ser consideradas como asertos completamente seguros.



II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

CRF

El factor liberador de adrenocorticotropina (CRF), actuando sobre las células cromóforas (?) de la hipófisis anterior, provoca rá la liberación de adrenocorticotropina (ACTH); ésta, es rápida mente metabolizada, de modo que entre 5-20 minutos desaparece de la corriente sanguínea. Durante la agresión, la ACTH presenta un brusco incremento de sus niveles plasmáticos (fig.II-6), con pos terior descenso a márgenes normales, pocas horas después del estado de stress (Hume 1959^{315...}, Estep 1963^{191...}).

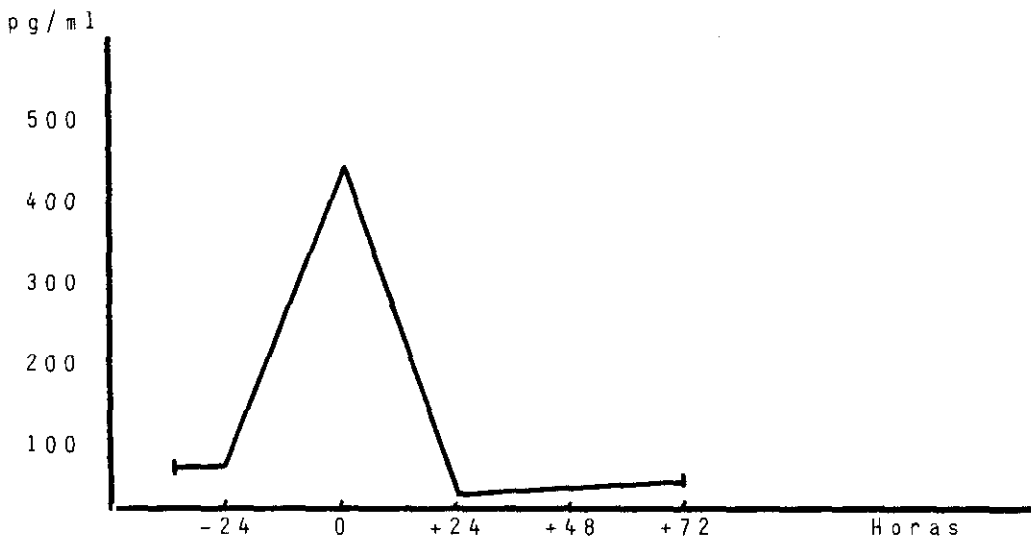


Fig. II-6. Niveles plasmáticos de ACTH y agresión quirúrgica

Si esta elevación de la ACTH plasmática es debida a una liberación simple de la hormona o, por el contrario, a una nueva y rápida síntesis - ante el estímulo nocivo -, constituye un dilema no totalmente dilucidado. Algunos trabajos experimentales, apoyaron la segunda hipótesis (Vernikos, 1966)^{669...}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Ante la agresión quirúrgica, el mecanismo de liberación de ACTH, resulta independiente del sistema de regulación conocido como "feedback negativo"; encontrándose, en cambio, relacionado con el sistema reticular activador (Yates,1967)^{702...}.

Considerada hormona clave en la puesta en marcha de la respuesta biológica, no obstante, se la estima como "índice pobre" de severidad de la agresión (Cooper,1962)^{114...}.

GRF - PIF

Los factores somatotrofo (GRF) y lactrofo (PIF), estimularán las células acidófilas del lóbulo anterior hipofisario, provocando la liberación de la hormona del crecimiento (STH ó GH) e inhibiendo la secreción de la prolactina (LTH), ambas con funciones somatomotrofas.

Aun cuando el estímulo más importante para la activación de las células eosinofílicas, parece ser el hipotalámico, no deben ser relegadas al olvido las hipótesis hipoglucémica (Chakmakjian, 1968)^{137...}, la histamínica (Meyer,1967)^{439...}, la adrenérgica y serotoninérgica (Blackard,1970)^{52...}, como posibles factores estimulantes de la liberación de GH; al igual que la tesis dopaminérgica para la secreción de LTH.

Como determinara Schalch (1967)^{589...}, y posteriormente corrobora Charters (1969)^{140...}, la GH presenta una elevación de sus niveles plasmáticos (fig.II-7) que, iniciándose ya durante el acto operatorio (máxima concentración), permanecerá elevada durante un periodo de 24-48 horas. Respuestas similares fueron detectadas en heridos de guerra (Carey,1971)^{87...}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

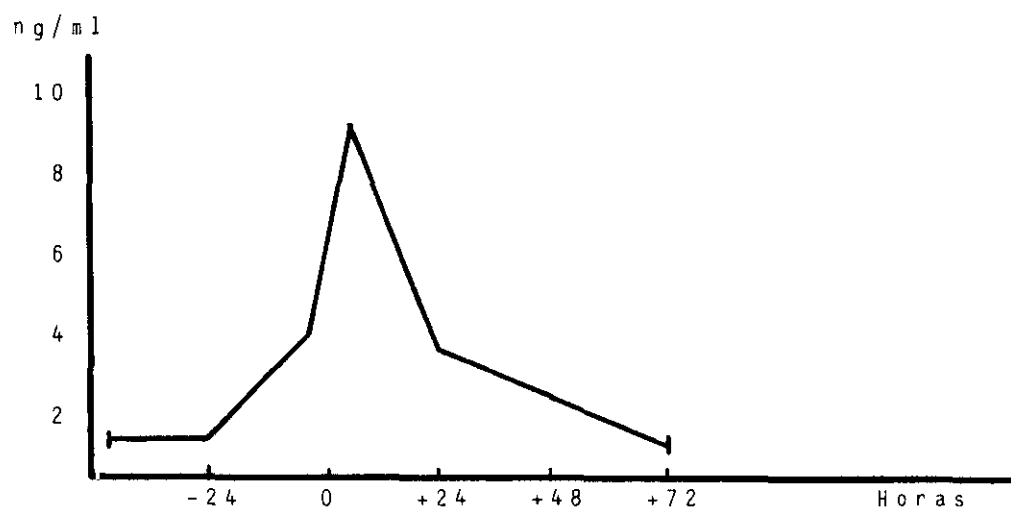


Fig. II-7. Niveles plasmáticos de GH y agresión quirúrgica

Mientras que para algunos autores (Wright 1975^{699..}, Sherwin 1983^{615..}), ambas hormonas (GH/LTH) guardan un buen grado de correlación con la intensidad de la agresión, para otros (Mc Donald 1975^{429..}, Elliot 1983^{179..}), la interrelación no estaría confirmada.

TRF

El factor liberador de la hormona estimulante del tiroides (TRF) ejercerá su influencia a nivel de las células basófilas de la adenohipófisis, dando lugar a la excreción de la hormona estimulante del tiroides (TSH), de funciones glucoproteicas.

Existe la controversia de que si la TSH, tras la agresión operatoria, se encontraría aumentada (Elliot 1983)^{179..}o, contrariamente presentaría un descenso en las primeras horas del estadio post-operatorio (Sowers 1977)^{630..}. Obsérvese la figura II-8.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

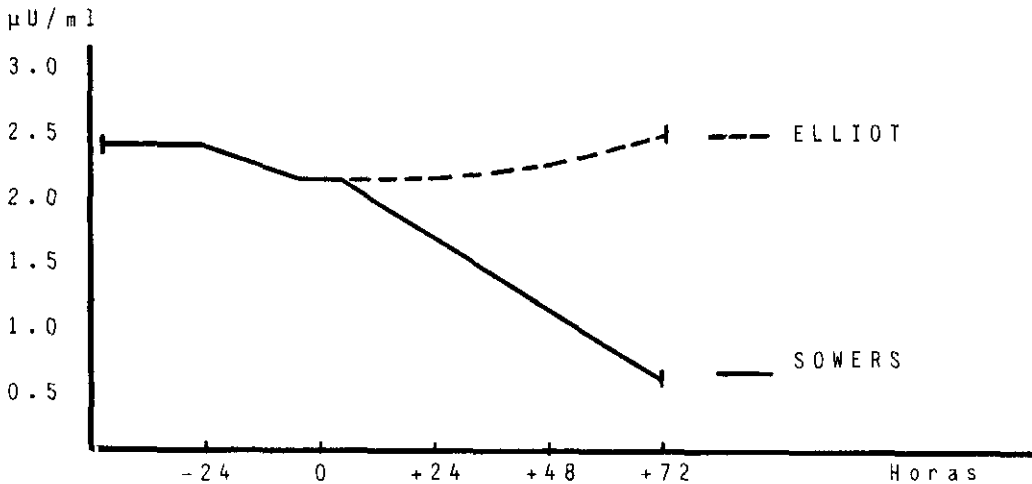


Fig. II-8. Niveles plasmáticos de TSH y agresión quirúrgica

FRF - LRF

Los factores gonadotrofos (FRF y LRF), a nivel de las células basófilas de la porción anterior hipofisaria, provocarán la liberación, respectivamente, de las hormonas folículoestimulante (FSH) y luteinizante (LH).

Durante la agresión quirúrgica, mientras que la FSH no va a presentar cambios significativos en sus concentraciones plasmáticas (fig.II-9), la LH mostrará discreta elevación (Wang,1978)^{680...}. Aono, en 1972^{18...}, observó un descenso del dintel de testosterona plasmática, per-postoperatoriamente, con un máximo decremento a las 48 horas de la lesión; sin poder detectar alteraciones en las concentraciones de FSH. Para determinados autores (Balibrea, 1975)^{29...}, estos resultados podrían indicar un cierto grado de insensibilidad testicular a las gonadotropinas; sin poder descartar, lógicamente, la existencia de un shunt derivativo, en la ruta biosintética androgénica, hacia la síntesis de glucocorticoides.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

des, elementos vitales en la reacción biológica.

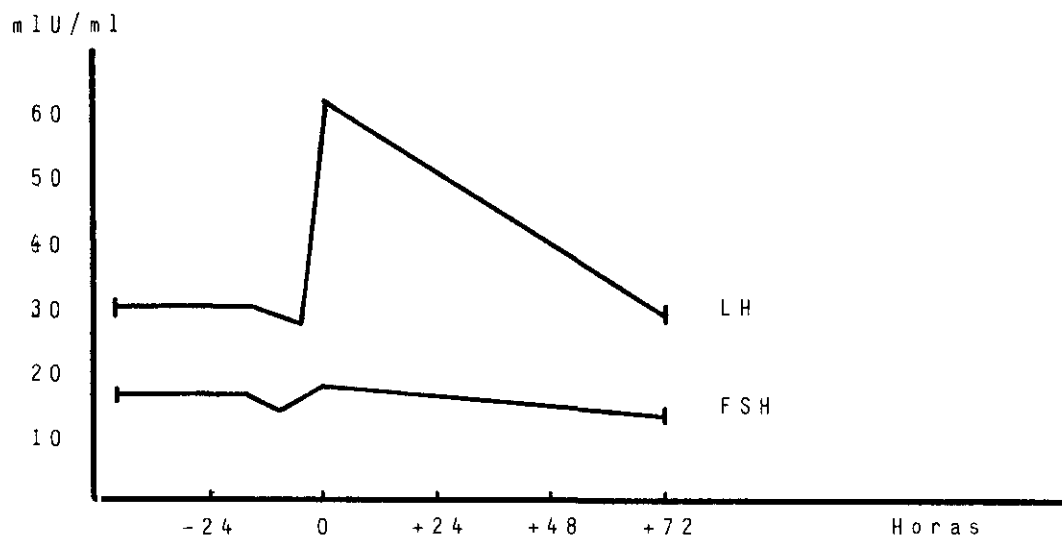


Fig. II-9. Niveles plasmáticos de FSH-LH y agresión quirúrgica

La neurohipófisis constituirá la segunda "gran estructura anatómica" activada durante la agresión quirúrgica (pg. 81), a nivel neuroendocrino. Las células neurosecretoras de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, sintetizan la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina, que merced a su combinación con una proteína transportadora (neurofisina), son desplazadas por corriente axoplásmica (presente en los axones del tracto supraóptico) - vía tallo hipofisario - hasta la hipófisis posterior o neurohipófisis. Si bien es cierto que, la ADH se forma de modo primario en los núcleos supraópticos, mientras que la oxitocina lo hace básicamente en los núcleos paraventriculares, cada una de estas formaciones tiene la capacidad fisiológica de biosintetizar el otro tipo hormonal (hasta una sexta parte de la

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cantidad de hormona autóctona producida).

Los estímulos reconocidos como "capaces" de movilizar a la ADH, son variados y de distinta índole: a) Inducción discreta (dolor, ciertos anestésicos, determinados medicamentos - morfina, nicotina, tranquilizantes -, estados de ansiedad y emoción...) b) Máxima inducción (tracciones viscerales, distensión auricular izquierda con rápida disminución de la presión intracavitaria, descensos del volumen sanguíneo, incremento de la osmolaridad del líquido extracelular...).

Reviste singular interés, desde un punto de vista fisiopatológico, el conocimiento de los mecanismos reguladores de la secreción de ADH en condiciones de normalidad; pues permitirá una aproximación al entendimiento de los fenómenos acaecidos durante la reacción biológica. En condiciones de eufisiologismo, la secreción de la hormona antidiurética está regida por un triple mecanismo:

- Receptores volumétricos, localizados en la aurícula izquierda (Henry 1956^{296...}, Shu'Ayb 1965^{619...}, Gilmore 1968^{244...}) y que responderían según el grado de distensión auricular-presión intracavitaria; pudiéndose distinguir entre receptores tipo A de Paintal (estimuladores) y receptores tipo B de Paintal (inhibidores) (Hakumaky, 1970)^{272...}. Los estímulos procedentes de los mencionados receptores volumétricos, serían vehiculizados por vía aferente vagal, como se demostrara con la realización de vagotomías cervicales bilaterales (Ledsome, 1961)^{379...}. Su existencia, justificaría plenamente los cambios diuréticos constatables tras comisurotomías mitrales (Zimmermann, 1965)^{713...}, la actitud de ortostatismo (Smith, 1957)^{624...}, pacientes sometidos a respiración asistida con presión negativa continua, disminución del líquido extracelular funcional (LEC), pérdida de agua, hemorragia...

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- Receptores barométricos, de los que se reconocen dos grupos importantes (Share, 1962)^{613..}: Unos localizados a nivel del seno carotídeo, y dependientes, por tanto, del IX par. Y aquellos otros baroreceptores que, localizados posiblemente en el cayado aórtico, presentarían una vía aferente vagal (X par), común a los receptores volumétricos. Estos receptores de presión, responderían a los descensos tensionales arteriales; siendo su respuesta más vasomotora que antidiurética, anecdóticamente, su activación ocasiona secreciones de ADH mucho más acusadas (hasta 900 uU/ml) que la debida a los receptores volumétricos (0,05 - 60 uU/ml).

- Osmoreceptores, existentes a nivel de los núcleos supra-óptico y paraventricular, en forma de " unas vesículas admirablemente dispuestas, como elementos anatómicos ligados a la neurohipófisis... (Verney, 1947)^{668..}". Determinadas circunstancias patológicas (deshidratación, hemorragia, plasmorragia, infusión de soluciones hipertónicas...) conducentes a un estado de hiperosmolaridad del espacio extracelular, estimularían estas formaciones con la subsiguiente liberación de ADH.

En el año 1953, Cline^{100..}, estudiando la oliguria postoperatoria, extrajo de la orina de los pacientes quirúrgicos, una determinada substancia que, inyectada intraperitonealmente en el animal de experimentación, retardaba la excreción de orina; aunque no consiguió identificarla, reconoció el poder antidiurético de la orina de los pacientes operados. Resultados parejos obtuvo Eisen (1954)^{176..}.

Será Friedberg (1960)^{227..}, el primer autor que demuestre, la existencia de un factor antidiurético en la sangre de postoperados. Los estudios de Morán (1967)^{58..}, con la descripción del

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

método arginina-vasopresina, demostrarán claramente que el nivel plasmático de ADH (expresado en uU de arginina-vasopresina/ml), se incrementa durante la intervención quirúrgica (desde 0,6 uU hasta incluso 146 uU), así como durante el periodo postoperatorio inmediato - manteniéndose en valores superiores a la normalidad hasta el tercero o quinto días - (fig.II-10). Hallándose en correlación directa, con la presencia de oliguria postoperatoria.

En condiciones de normalidad, la ADH - mediante la despolimerización del ácido hialurónico - favorece la reabsorción, contra un gradiente de presión, del agua a nivel tubular (túbulos colectores, distales y asa de Henle). Ante este aumento de la reabsorción del agua, conducente a una situación de hipervolemia e hipotonicidad plasmática (menor presión osmótica), se inhibirán los receptores volumétricos atriales, los barométricos aórticos y osmoreceptores hipotalámicos.

Sin embargo, durante la actuación quirúrgica, se va a producir un auténtico estado de secreción "inadecuada", sin mecanismos de autoregulación. De modo que, la persistencia de una estimulación hipotalámica - a través del sistema aferente nociceptivo (ver pg. 69 y sigs.) - mantendría una secreción continuada de ADH, y la correspondiente oliguria clínica.

Ciertos autores (Wu,1982)^{700..}, reseñan la existencia de una estrecha correlación entre los niveles elevados de ADH y el grado de agresión sufrida.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

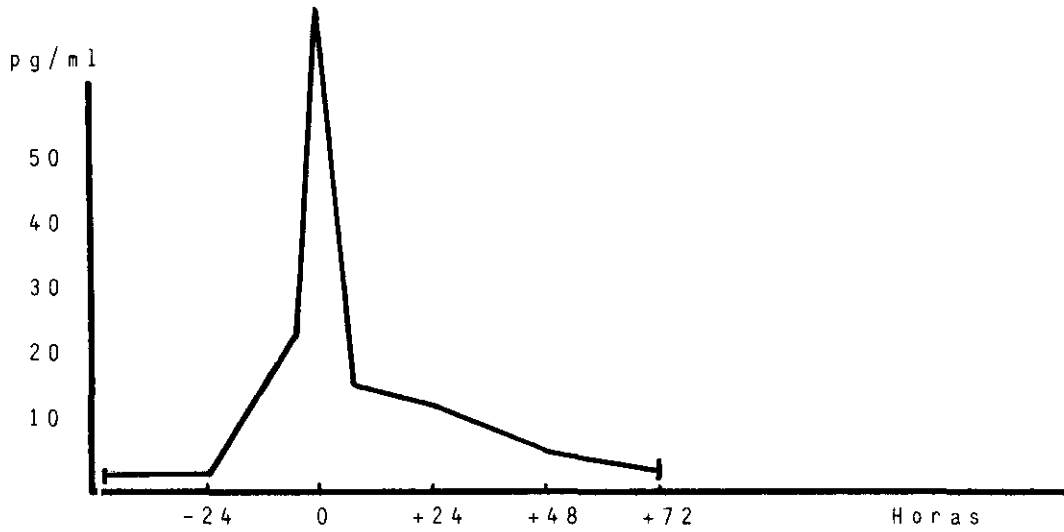


Fig. II-10. Niveles plasmáticos de ADH y agresión quirúrgica

De modo que, la activación - multifactorial - de una estructura diencefálica (HIPOTALAMO), va a desencadenar la intrincada serie de mecanismos neuroendocrinos que, marcarán netamente, el inicio de la respuesta biológica orgánica, frente a la agresión quirúrgica (veáse pg. 72).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

2.2.B Nivel endocrino sistémico

En la reacción biológica postagresión, van a resultar involucradas no solamente las glándulas endocrinas hipofisodependientes, sino la globalidad del sistema endocrinológico orgánico. Generándose una auténtica "tormenta" hormonal, que inundará los receptores específicos de los órganos diana.

La actuación, en base al mecanismo "de segundo mensajero", de ciertas hormonas (ADH, ACTH, FSH, LH, TSH, catecolaminas, glucagón, calcitonina...) sobre sus receptores de membrana, condicionará un incremento de los niveles de AMP-c (fig.II-11).

pmol/ml

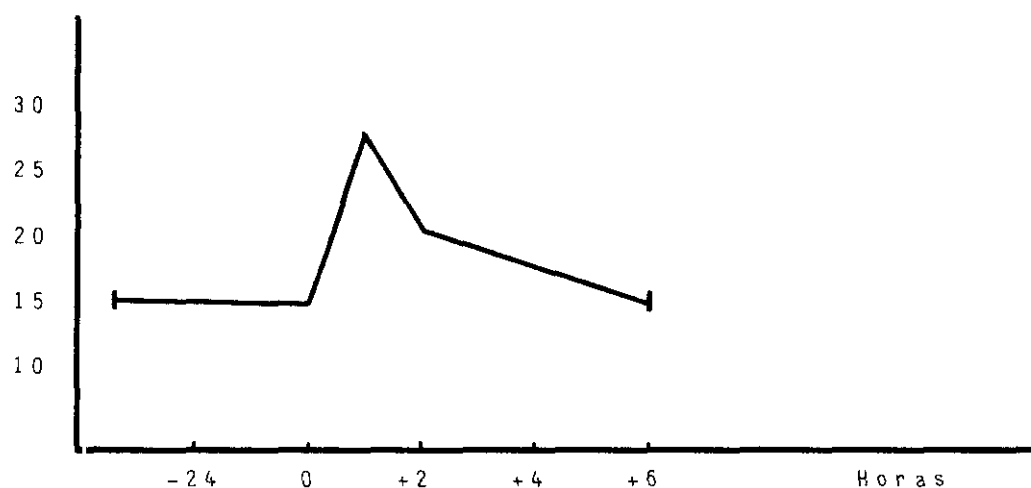


Fig. II-11. Niveles plasmáticos de AMP-c y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LAS CATECOLAMINAS

Desde los trabajos de Von Euler y Cannon, en 1914, quedó demostrada la importancia de los compuestos catecolamínicos, no sólo como neurotransmisores, sino también como sustancias indispensables para el mantenimiento de la homeostasis corporal, después de estímulos productores de stress.

Los niveles plasmáticos de catecolaminas se incrementan considerablemente frente a un estado de agresión (Hellmann 1969^{293..}, Devlin 1971^{158..}, Carlo 1972^{88...}, Euler 1972^{193..}, Porte 1972⁵³¹, Tyler 1972^{653..}, Young 1972^{708..}, Frohman 1973^{228..}, Gerich 1973²³⁸, Vigas 1973^{671..}), con discreto predominio de la noradrenalina en sangre periférica, y de adrenalina en sangre venosa suprarrenal (fig.II-4, pg.80); lo cual, probablemente, sea debido a que la epinefrina proviene en su totalidad de la médula suprarrenal, mientras que la norepinefrina, es también secretada por las terminaciones nerviosas simpáticas.

En la tabla II-6, se esquematizan los mecanismos reguladores de la secreción de catecolaminas.

REGULACION DE LA SECRECION DE CATECOLAMINAS

ESTIMULACION

- Estímulos simpáticos
- Angiotensina II
- Bradiquinina

INHIBICION

- Mecanismo feedback (-)
- * adrenalina (tirosinhidx.)
- * n-adrenalina (fenilhidx.)
(tirosinhidx.)

Tabla II-6.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Muchos de los componentes del traumatismo, tales como temor, dolor, hemorragia y lesión tisular, estimulan la médula suprarrenal, aunque la hipovolemia, es quizás, el estímulo más potente de todos ellos; la restauración inmediata del volumen sanguíneo, se sigue "ipso facto" de una reducción en la excreción de catecolaminas. El denominado mecanismo de retroalimentación (feedback negativo), responsable de inhibición en la secreción catecolamínica, bien podría explicar la elevación efímera de los niveles plasmáticos de estas sustancias, que suele limitarse al día del traumatismo - a menos que la lesión resulte muy intensa y duradera -.

Las catecolaminas actúan sobre los tejidos efectores tras unirse a sus receptores de membrana, sin tener que penetrar en el interior de las células; en efecto, no se conoce ninguna acción intracelular de las catecolaminas. La información hormonal aportada por la molécula catecolamínica, es decodificada a nivel de la membrana plasmática, donde es traducida y amplificada en forma de una segunda señal intracelular. En el caso de los receptores β -adrenérgicos, el modelo de activación está constituido por el sistema adenilciclasa, una enzima de membrana cuya actividad condiciona un aumento de los niveles intracelulares de AMP-c (segundo mensajero), responsable de activar las proteincinasas, las cuales, a su vez, activarán las fosforilasas musculares y hepáticas, la lipasa del tejido adiposo e inactivarán la glucógenosintetasa; el AMP-c también estimula, por mecanismo aún mal precisado, la vía de la neoglucogénesis. En el caso de los receptores α -adrenérgicos, se desconoce el mecanismo molecular; admitiéndose que la primera etapa de la acción hormonal está constituida por la unión de la hormona a un receptor de membrana, mientras que la etapa intracelular de amplificación no se conoce bien;

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la acción α -adrenérgica sobre la glucogenólisis hepática, se ha atribuido a una modificación de la transferencia, a través de la membrana, del calcio lo que condicionaría un incremento del calcio libre celular.

Mientras que en la mayor parte de los tejidos, las sustancias adrenérgicas se unen a dos tipos de receptores diferentes - α, β - (Ahlquist, 1948) (véase pg. 75) de efectos fisiológicos opuestos, en el hígado la activación de uno u otro tipo de receptores adrenérgicos, condiciona idéntico efecto final (glucogenólisis y gluconeogénesis).

En la tabla II-7, se compendian los efectos fisiológicos de las catecolaminas.

EFFECTOS FISIOLOGICOS DE LAS CATECOLAMINAS

- Interacciones hormonales
- Estimulación de las actividades exergónicas
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Estimulación de la glucogenólisis
 - b) Estimulación de la glucólisis anaerobia
 - c) Estimulación de la gluconeogénesis
- Alteraciones del metabolismo lipídico
 - a) Estimulación de la lipólisis
 - b) Estimulación de la liberación de ácidos grasos libres
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación del catabolismo proteico
 - b) Estimulación del metabolismo de las purinas

Tabla II-7.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

A nivel adenohipofisario, la noradrenalina incrementa la secreción de la ACTH y de la GH, merced a la activación de los receptores α -adrenérgicos; mientras que los estímulos β -adrenérgicos conducen a una inhibición de la liberación de dichas hormonas (Frohman, 1980)^{229..}.

Durante la fase aguda de un traumatismo, se detecta una falta de secreción de insulina (Allison, 1967)^{11...} mediatizada por las catecolaminas (Porte, 1966)⁵²⁹, en base a la activación de los receptores α -adrenérgicos (Vigas, 1972)^{670..}; en la actualidad, se considera totalmente demostrado que las catecolaminas liberadas de "forma local" - tras la estimulación de los nervios espláncnicos - desempeñarán una función más importante que los catecoles circulantes (Meyer, 1985)^{440..}. Concomitantemente, disminuyen la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, probablemente debido a un decremento de los niveles celulares de 3'-5' AMP-c (sistema adenilciclase) (Schüller, 1980)^{598..}. A nivel de las células A del páncreas, las catecolaminas estimulan la secreción de glucagón (estímulos β -adrenérgicos), el cual, a su vez, fomenta la secreción de catecolaminas a nivel de la médula suprarrenal (Meyer, 1985)^{444..}. En acción conjunta sobre el páncreas, las catecolaminas inhiben la acción depresiva sobre la secreción de glucagón y la acción estimulante sobre la secreción de insulina, que acontece tras la administración de glucosa.

Los compuestos catecolamínicos van a producir una estimulación de las actividades orgánicas exergónicas (consumidoras de energía), tales como el ritmo cardiaco, la respiración, la termogénesis... (tablas II-3,4,5) con un subsecuente mayor consumo de O₂, y elevación del metabolismo basal (Schüller, 1980)^{600..}. A nivel hepático, aumentan la tasa de la velocidad del flujo sanguíneo, por modificaciones de la vasomotricidad y distribución

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de la "masa" sanguínea (veáse pg.79), con mayor captación por el hepatocito de lactato y piruvato - ante una oferta "exhuberante" de ambos compuestos -; lo que da lugar a un incremento de la "excreción" de glucosa - vía neoglucogénesis - por el hígado, lo que se considera como un estímulo tipo α , (Meyer, 1985)^{440...}.

Sobre el metabolismo glicídico, las catecolaminas van a condicionar trascendentales variaciones, orientadas a una disponibilidad inmediata y mediata de glucosa. La activación de las fosforilasas glucogenolíticas hepática y muscular - por mediación del sistema adenilciclaza -, da lugar a una despolimerización del glucógeno (glucogenólisis) con la aparición de unidades glucogénicas. La inhibición de la piruvatodeshidrogenasa, desviará la vía glucolítica de Embden-Meyerhoff hacia la anaerobiosis, en detrimento del ciclo de Krebs, con acúmulo de los ácidos pirúvico y láctico, que serán utilizados para la neosíntesis de glucosa (gluconeogénesis) (Bone 1975^{59...}, Sherwin 1975^{614...}). Este efecto sobre la neoglucogénesis, se ve además favorecido por un estímulo directo de estas hormonas sobre la actividad de la carboxilasa del fosfoenolpiruvato (enzima gluconeogénica), a nivel hepático (Belda, 1984)^{38...}.

Sobre el metabolismo lipídico, merced a la estimulación de la lipasa hormonosensible del tejido adiposo - por mediación del sistema adenilciclaza -, se va a producir una hidrólisis de los triglicéridos con liberación de glicerol y ácidos grasos, que pasando a la sangre constituirán los ácidos grasos libres (FFA), instaurándose un estado de hiperlipacidemia (Scüller, 1980)⁶⁰⁰. A estas acciones sobre los lípidos, se las considera actualmente como estímulos β -adrenérgicos (Meyer, 1985)^{440...}. Estos FFA liberados en el torrente circulatorio, principalmente los de cadena corta, serán reciclados a nivel hepático para la neosíntesis de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de glucosa (gluconeogénesis) o de glucagón (glucogenosíntesis), lo que explicaría el aumento de la reserva glucogénica, a pesar de la glucogenólisis que producen (Casas, 1978)^{94...}.

Sobre el metabolismo proteico, las hormonas catecolamínicas estimulan la proteólisis y el metabolismo de las purinas, lo que podría contribuir al balance nitrogenado negativo (Lee, 1977)^{382..}.

Analíticamente, la adrenalina posee diversas acciones hematológicas: Aumenta el número de plaquetas - probablemente por esplenocontracción - (veáse pg.79), eleva el recuento de hematíes - por estímulo eritropoyetínico subsecuente a la vasoconstricción renal - (veáse pg.80) y de leucocitos neutrófilos, disminuyendo los leucocitos eosinófilos y los linfocitos. Sobre la hemostasia, conduce a un estado de hipercoagulabilidad (Schüller, 1980)^{600..}.

Mediante la alteración del metabolismo intermediario de la triada de principios inmediatos, las catecolaminas van a favorecer la liberación masiva de moléculas con tres átomos de carbono (principalmente lactato, ácidos grasos y alanina), que tras su captación por el hígado, serán utilizadas para la neosíntesis de glucosa (gluconeogénesis) - ciclo de Cori para el lactato, ciclo de Cahill para la alanina - o de glucógeno ante elevadas disponibilidades de la misma. Con una única finalidad, el mantenimiento de un aporte adecuado de glucosa a la circulación sanguínea, hecho vital para el fisiologismo cerebral y demás órganos glucodependientes.

Por todo lo cual, las catecolaminas se consideran como hormonas con efectos netamente catabólicos.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LOS GLUCOCORTICOIDES

La importancia de la corteza suprarrenal en el periodo consecutivo a la agresión traumática, data de los trabajos de Selye, en 1946 (véase pg.9), quien describió la respuesta coordinada de la hipófisis anterior y de la corticosuprarrenal al stress.

Ya en 1952, Hardy^{284..} demostró un aumento de la excreción urinaria de corticosteroides tras intervenciones quirúrgicas, con niveles máximos a las 24 horas, y con un predominio de los 17-OH sobre los 17-cetosteroides.

Estabrooks, en 1959^{190..}, señaló que la agresión quirúrgica implicaba una activación máxima hipofisoadrenal, siendo el cortex adrenal hiperreactivo a la ACTH, sin mecanismos "feedback" de regulación.

En el transcurso de 1962, Cooper^{114..} confirma un aumento de los niveles plasmáticos de ACTH y 17-OH-corticoides, especialmente durante el primer día del postoperatorio. Mientras Hume^{316..}, obtiene resultados semejantes, en los niveles sanguíneos de corticosteroides en muestras tomadas directamente de las venas suprarrenales, durante el acto operatorio. Este incremento de la secreción corticoidea, per y postoperatoriamente, se constató incluso en pacientes tratados durante largos periodos de tiempo a base de corticoides (Plumpton, 1969)^{527..}, o a aquellos otros sometidos a tratamientos con dexametasona (Estep, 1963)^{191..}; lo que ratificaría la ausencia del mecanismo "feedback" negativo de control, propuesto por Estabrooks en 1959.

Durante el acto operatorio, se va a producir un incremento real de la secreción corticosteroidea, sin alteración de su periodo de vida media biológica (Estep, 1966)^{192..}; observándose únicamente una alteración en la relación glucurónido/sulfato del to

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tal de 17-cetosteroides, que Wise (1972)^{695..} achacó a un cambio en su aclaramiento urinario. Este mismo autor (Wise, 1972)^{696..}, determinó que la secreción de cortisol durante el periodo post-operatorio presentaba oscilaciones mucho menores que en condiciones normales, lo que ratificaba, en cierto modo, la hipótesis de Hellman (1970)^{294..}, preconizadora de una producción episódica y en pequeñas cantidades del cortisol a lo largo de todo el día, negando el control de un supuesto ritmo circadiano.

Los niveles elevados de ACTH (veáse pg.83) estimularán, a nivel de las capas fasciculada y reticular del cortex adrenal, la formación de los glucocorticoides (vía acetato-escualeno-colesterol) y de los andrógenos, con un subsecuente incremento de la síntesis y liberación de 17-OH-corticosterona, y disminución concomitante del contenido en ácido ascórbico de la corteza suprarrenal y del colesterol plasmático (Symbas, 1967)^{643..}. En la gráfica subyacente, fig. II-12, se representan las variaciones de los niveles plasmáticos de cortisol, en relación con los est días operatorios.

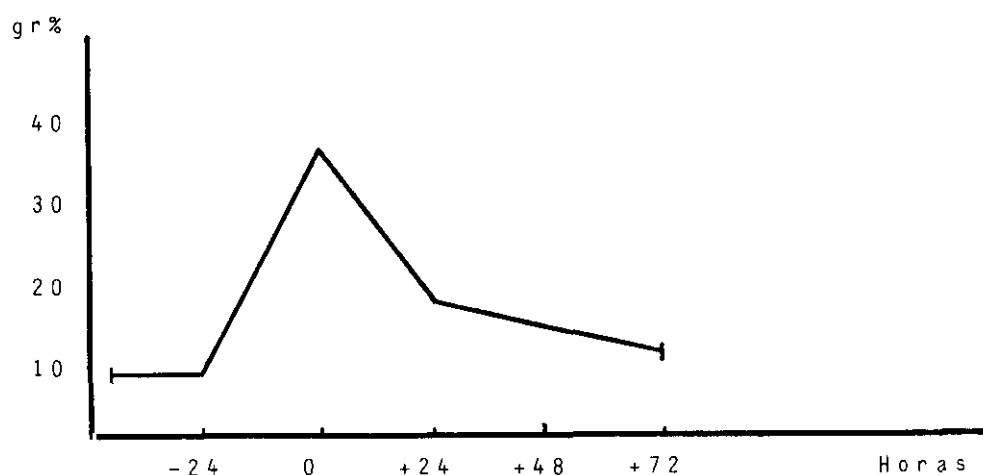


Fig. II-12. Cortisolemia y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la actualidad, se considera que los glucocorticoides, y especialmente el cortisol, presentan una elevación de sus tasas plasmáticas - con valores máximos de una a cuatro horas -tras el inicio del acto quirúrgico (Baxter 1972^{35...}, Eisenstein 1973¹⁷⁷, Kalhan 1973^{339...}, Wise 1973^{697...}, Mischke 1974^{451...}).

En la tabla II-8, se resumen los mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides.

REGULACION DE LA SECRECION DE GLUCOCORTICOIDES

ESTIMULACION

- Complejo CRF-ACTH

INHIBICION

- Mecanismo feedback (-)
* nivel de colesterol libre plasmático

Tabla II-8.

La ACTH ejerce sobre la corteza suprarrenal dos efectos fisiológicos diferentes: a) Estimulación de la síntesis de cortisol, y b) Hipertrofia cortical. A su vez, el nivel de cortisol sérico (o fisiológicamente activo) frena el proceso de la secreción y liberación del conjunto CRF-ACTH. En un momento determinado, el nivel de cortisol plasmático depende del equilibrio entre la tasa de secreción y la tasa de conjugación-excreción del esteroide.

Los glucocorticoides, como componenets de las cinco familias de hormonas esteroideas existentes en los mamíferos, actúan a nivel de las células efectoras en tres etapas, definidas y sucesivas: 1ª El esteroide se une a los receptores citoplasmáticos

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de la célula diana. 2ª El complejo hormona/receptor experimenta translocación al núcleo celular y se asocia a la cromatina. 3ª La interacción del complejo con el genoma, provoca una modulación de la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas; los efectos hormonales, en definitiva, estarían mediados por estas proteínas.

En la tabla II-9, se esquematizan las acciones fisiológicas de los glucocorticoides.

EFFECTOS FISIOLOGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

- Interacciones hormonales
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Estimulación de la glucogenólisis
 - b) Estimulación de la glucólisis
 - c) Estimulación de la gluconeogénesis
- Alteraciones del metabolismo lipídico
 - a) Estimulación de la lipólisis
 - b) Estimulación de la cetogénesis
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación del catabolismo proteico
 - b) Estimulación de la ureogénesis
- Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico
 - a) Estimulación de la reabsorción de sodio
 - b) Estimulación de excreción de potasio
 - c) Incremento del líquido extracelular

Tabla II-9.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Ha sido propuesta la hipótesis de una acción "permisiva" del cortisol sobre ciertos mecanismos reguladores en los que, según se sabe actualmente, intervendría el sistema del AMP-c (acción de las catecolaminas sobre la glucogenólisis hepática-muscular y sobre la lipólisis; acción del glucagón sobre la gluconeogénesis), amplificando las respuestas específicas del organismo frente a los estados de estrés. El mecanismo molecular de estos efectos permisivos resulta desconocido, al igual que se ignora si los efectos permisivos implicarían una modulación de la expresión del genoma (Meyer, 1985)^{440...}. El cortisol y el sistema del AMP-c (esencialmente las catecolaminas y el glucagón) tendrían acciones sinérgicas sobre la mayor parte de las vías metabólicas, con excepción de aquellas referidas al glucógeno, en las que este esteroide, actuaría más bien de modo similar con la insulina.

En líneas generales, los glucocorticoides se oponen a los efectos de la insulina, tanto a nivel hepático como periférico. Se han comprobado las acciones inversas de la insulina y el cortisol sobre las enzimas hepáticas, así como la resistencia a la actuación insulínica a nivel de los tejidos periféricos (muscular, linfoideo, esquelético, cutáneo...), que estaría relacionada, en parte, con una disminución de la afinidad de los receptores insulínicos por la hormona específica (Meyer, 1985)^{440...}.

Sobre el metabolismo glicídico, los glucocorticoides favorecerán indirectamente, dada su característica permisividad, la glucogenólisis (fomentada por las catecolaminas y el glucagón). A nivel hepático, activan la glucólisis, en menor cuantía que la neoglucogénesis (Casas, 1978)^{940...}; aún cuando suprimen la biosíntesis de las enzimas glucolíticas (Ashmore, 1968)^{220...}. Bajo la influencia de los glucocorticoides, se produce un incremento de la biosíntesis de las enzimas propias de la gluconeogénesis

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

(transaminasas, piruvatocarboxilasa, fosfoenolpiruvatocarboxilasa, fructosa 1-6 difosfatasa, glucosa 6-fosfatasa) a nivel del hepatocito, tratándose de un efecto hepático directo de la hormona (Meyer, 1985)^{440..}. A excepción de la víscera hepática, el cortisol provoca a nivel de los tejidos periféricos (veáse pg. 103) una rápida disminución de la incorporación intracelular de la glucosa, así como un descenso de su fosforilización a glucosa 6-fosfato (inhibición de la hexoquinasa), lo que conlleva aumentos de la piruvicemia-lactacidemia y descenso de la citratemia (Schüller, 1980)^{599..}; acciones dependientes de la síntesis de una proteína, que acontece tras la síntesis de RNA (Meyer, 1985)^{440..}.

Sobre el metabolismo lipídico, los glucocorticoides inducen inhibición de la lipogénesis, activación de la lipólisis (liberándose ácidos grasos y glicerol) y de la cetogénesis (Schüller 1980^{599..}, Meyer 1985^{443..}).

Sobre el metabolismo proteico, los glucocorticoides favorecen la actividad de numerosas enzimas que intervienen en el metabolismo de los aminoácidos, lo que desembocará en un incremento del catabolismo proteico (excepto en el hígado), inducción de la biosíntesis de urea, con un decremento del anabolismo de proteínas y una disminución del transporte de los aminoácidos a través de las membranas celulares y de su incorporación a las estructuras proteicas; por todo lo cual, producen, de modo secundario, una mayor liberación de aminoácidos en la sangre, con lo que favorecerían la neoglucogénesis hepática y la liberación de glucagón pancreático (Meyer, 1985)^{440..}.

Sobre el metabolismo hidroelectrolítico, los esteroides glucocorticoides aumentan la filtración glomerular, favorecida por la elevación de la reabsorción tubular de sodio (Schüller,

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

1980)^{599...}, lo que incrementaría el volumen del líquido extracelular; así mismo, estimulan la excreción tubular de potasio. Es decir, ejercerían una acción mineralocorticoide moderada a nivel del túbulo contorneado distal de la nefrona.

Analíticamente, los glucocorticoides desarrollarían diversas acciones hematológicas: Aumentan el número de neutrófilos y plaquetas, favoreciendo la eritropoyesis medular; mientras que disminuyen el número de linfocitos, células plasmáticas y leucocitos eosinófilos.

De todos los efectos de los glucocorticoides (cortisol), los más importantes parecen ser los relacionados con el metabolismo glucoproteico, que afectarán esencialmente a dos tipos de órganos: Por una parte el hígado, y por otra los denominados tejidos periféricos (muscular, adiposo, esquelético, linfoide, cutáneo...). En un mismo individuo, los glucocorticoides ejercerán acciones anabólicas a nivel hepático (actuando sobre los substratos procedentes de su acción catabólica sobre los tejidos periféricos, inducirán la síntesis de un gran número de proteínas, y en particular, de las enzimas necesarias para los procesos de gluconeogénesis, biosíntesis de urea y almacenamiento de glucógeno) y acciones catabólicas a nivel de tejidos periféricos.

Por lo cual, de un modo global, los glucocorticoides se consideran hormonas catabólicas o contrareguladoras.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

En 1965, Glick^{247...} estudiando, mediante radioinmunoensayo, la fisiología de la hormona del crecimiento (STH ó GH), observó que en pacientes sometidos a intervención quirúrgica era posible detectar un incremento de los niveles séricos de GH, correlacionable con la severidad de la intervención. Hallazgos similares se reportaron por Ross 1966^{563...}, Schalch 1967^{589...}, Charters 1969^{140...} y Carey 1971^{87...}.

Sin embargo, Newsome (1971)^{476...} a pesar de confirmar la elevación de los niveles séricos de STH tras agresión quirúrgica, no pudo demostrar su posible correlación con el grado de severidad traumática. En el mismo año, Cerchio (1971)^{97...} en experimentos de shock hemorrágico en monos mandriles, no ratificó un aumento significativo en el dintel sérico de la hormona del crecimiento.

La existencia de una interrelación entre las variaciones de la GH y la severidad del traumatismo, resulta un tema controvertido pues mientras algunos autores (Wright 1975^{699...}, Sherwin 1983⁶¹⁵) hallan una buena correlación, para otros (Mc Donald 1975^{429...}, Elliot 1983^{179...}) es preciso demostrarla.

La hormona del crecimiento, en relación con la agresión quirúrgica, presenta una elevación de sus niveles plasmáticos, que iniciándose ya durante el acto operatorio, permanecerá elevada durante un periodo de 24-48 horas, tal y como se expone en la fig. II-7 (véase pg. 85).

La GH es sintetizada, esencialmente, a nivel de las células eosinofílicas de la adenohipófisis, aun cuando, las células cromóforas también son capaces de segregarla. A semejanza de muchas otras hormonas peptídicas, su biosíntesis acaece en forma de prohormona o precursor de mayor tamaño, de la cual se han descrito

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

y descubierto en el plasma dos formas, la big-GH y la large-GH, que poseen, respectivamente, dos y tres veces el peso molecular de la GH monomérica (GH nativa). Ulteriormente, es secretada al plasma sanguíneo por un proceso de exocitosis, observable con facilidad al microscopio electrónico (Meyer, 1985)^{441..}.

En la tabla II-10, se esquematizan los mecanismos reguladores de la secreción de la hormona del crecimiento.

REGULACION DE LA SECRECION DE STH

<u>ESTIMULACION</u>	<u>INHIBICION</u>
- Sueño profundo	- GH (feed-back -)
- Estrés	- Somatostatina
- Ayuno	- Glucocorticoides
- Adrenalina	- Descenso de T_3 - T_4
- Serotonina	- Hiper glucemia
- Vasopresina	- Hiperlipoacidemia
- Glucagón	
- Hipoglucemia	
- Hipolipoacidemia	
- Hiperaminoacidemia	

Tabla II-10

La regulación de la secreción de STH, esencialmente neuro-endocrina, es compleja, al depender de numerosos estímulos. Debido a que su acción se ejerce en lugares muy diversos y al care

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cer de órgano efector específico, no se conoce - a ciencia cierta - ninguna sustancia que ejerza un control por retroacción; la única posibilidad que resta, es que las concentraciones plasmáticas de la GH inhiban su propia síntesis (Meyer, 1985) "41".

El principal mecanismo de regulación de su biosíntesis, es suprahipofisario y, comprende el sistema límbico, el hipotálamo y el sistema portal de la eminencia media. Las células somatotrofas reciben señales hipotalámicas, a través de una hormona hipofisotrofa estimulante (GRF ó GHRF ó GH-RH) y de otra inhibidora (GRIH ó GH-RIH ó GIF ó SRIF ó somatostatina). Sobre estas estructuras suprahipofisarias parecen actuar - en primera instancia - numerosos estímulos fisiológicos, que, muy probablemente, modificarían la secreción de la GRF y/o GRIH.

La naturaleza de tales estímulos podría ser de índole diferente, a saber: a) Impulsos viscerales de áreas extrahipotalámicas del cerebro (responsables de la secreción hormonal "en picos" observable durante el sueño profundo o tras una situación estresante) o de otras regiones hipotalámicas. b) Diversos neurotransmisores, tales como la noradrenalina (los efectos α -adrenérgicos estimularían, mientras que los efectos β -adrenérgicos serían inhibidores), la acetilcolina (se cree que incrementa la secreción de GH), la serotonina (que acrecentaría la respuesta de la GH a la hipoglucemia y al ejercicio). c) Algunas hormonas, tales como la vasopresina y el glucagón (que actuarían como estimulantes) o los glucocorticoides (a elevadas concentraciones inhibidores) o las hormonas tiroideas T_3 - T_4 (cuyo descenso resulta inhibidor). d) Determinados substratos metabólicos (la hipoglucemia, la hiperaminoacidemia, la hipolipoacidemia) estimularían la secreción de la GH, mientras que concentraciones inversas de éstos (la hiperglucemia, la hiperlipoacidemia) inhibirían dicha excreción.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La inmensa mayoría de las acciones fisiológicas de la STH, son mediadas por una familia de hormonas polipeptídicas, estructuralmente relacionadas con la insulina, denominadas en su conjunto como "somatomedinas". Las somatomedinas son sintetizadas, en su mayoría, por el hígado bajo el control principal, aunque no exclusivo, de la GH, influyendo igualmente la alimentación, la insulina, los estrógenos...

Se han identificado diversas clases de somatomedinas (Binoux 1980^{46...}, Phillips 1980^{521...}) con unas características biológicas comunes, y que se conocen por las siglas de su actividad específica, así: SM-A, SM-B, SM-C, MSA (multiplicating stimulating activity), NSILA-P (non-suppressive insulin-like activity-precipitable), NSILA-S (..... activity-soluble) compuesta, a su vez, de IGF I e IGF II (insulin-like growth factors). Dado que la estructura molecular de algunas de ellas resulta en la actualidad desconocida (SM-A y SM-C), no resultaría improbable que la relación "real" de las mismas fuese menos numerosa (así, SM-A=IGF I? ó SM-C=IGF II ?).

Las somatomedinas son transportadas por la sangre unidas a proteínas específicas, alcanzando de este modo sus "lugares" de actuación. Una vez en ellos, dado su carácter de hormonas polipeptídicas, su mecanismo último de acción será a través de la activación del AMP-c.

Los efectos que produce la hormona del crecimiento en el organismo son pleotropos, y resulta dificultoso discernir, a excepción de su evidente función en el curso del crecimiento, su cometido fisiológico en el adulto, en el que no resulta imprescindible.

En la tabla II-11, se exponen las principales acciones fisiológicas de la hormona del crecimiento.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

EFFECTOS FISIOLOGICOS DE LA SH

- Interacciones hormonales
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Acción aguda transitoria "insulin-like"
 - b) Estimulación de la glucógenosíntesis
 - c) Inhibición de la glucólisis
 - d) Estimulación de la gluconeogénesis
- Alteraciones del metabolismo lipídico
 - a) Acción aguda transitoria "insulin-like"
 - b) Estimulación de la lipólisis
 - c) Estimulación de la cetogénesis
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación del anabolismo proteico
 - b) Inhibición de la ureogénesis
- Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico
 - a) Estimulación de la filtración glomerular
 - b) Inhibición de la excreción urinaria de Na y K
 - c) Estimulación de la excreción urinaria de Ca
 - d) Inhibición de la excreción urinaria de P

Tabla II-11

Las interrelaciones hormonales de la GH son innumerables, habida cuenta de sus diversas acciones sobre el metabolismo general de glúcidos, lípidos, proteínas y electrolitos. Con la insulina, ejerce un efecto sinérgico inicial (acción insulin-like), mientras que, posteriormente, se manifiesta una acción antagónica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

entre ambas hormonas. Como se comenta anteriormente (véase pg. 108) los niveles elevados y constantes de glucocorticoides, inhiben la secreción nocturna de STH. A la inversa, dinteles aumentados de ACTH pueden actuar como estímulo de liberación. En los estados hipotiroideos, se observa una disminución de las respues-tas a todos los estímulos de la hormona.

Sobre el metabolismo glicídico, la hormona del crecimiento presenta una acción dual, en función del tiempo: Un efecto espe-cífico precoz, sinérgico con la insulina (acción aguda insulin-like), incrementando la utilización de la glucosa por las célu-las adiposas, lo que conduce a un estado de hipoglucemia. Mien-tras de forma mediata, crónicamente, induce una disminución de la utilización periférica (tejidos adiposo y muscular) de dicho monosacárido como fuente energética. Aun cuando el mecanismo preciso se desconoce, probablemente sea debido, en parte, a un au-mento de la movilización-utilización de los ácidos grasos libres (FFA) como fuentes energéticas, con formación de grandes cantida-des de acetil-CoA que, a su vez, iniciaría efectos de retroali-mentación para el bloqueo de la glucólisis y de la glucógenoli-sis.

La ausencia de utilización, con fines energéticos, del glucóge-no y de la glucosa, conduciría hacia la rápida polimerización de la misma hacia el poliholósido correspondiente (glucógeno), que unido a su falta de combustión (glucógenolisis), concluiría en un acúmulo intracelular del mismo (glucógenosíntesis); subsecuen-temente, disminuirá la captación celular de glucosa, lo que con-ducirá, irremisiblemente, a un estado de hiperglucemia extracelu-lar (tasas de hasta el 50% por encima de la normalidad).

Los elevados niveles de FFA, estimularán consecuentemente, en-tre otras vías metabólicas, la gluconeogénesis hepática.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Sobre el metabolismo de los lípidos, al igual que acontece sobre el metabolismo glicídico, la hormona del crecimiento presenta unas acciones variables en el transcurso del tiempo: De modo transitorio incrementa la lipogénesis (acción aguda insulín-like). Ulteriormente, provoca una liberación específica de FFA a partir del tejido adiposo, con la consecuente hiperlipoacidemia en sangre y fluidos corporales; efecto que podría llevar a cabo merced a la fosforilización y activación de una triglicéridolipasa (enzima limitante en la vía lipolítica), a través del AMP-c (Huttunen, 1970)^{322..}. Facilitando, igualmente, la posterior oxidación de dichos ácidos grasos libres, para la obtención de energía.

A veces, la gran movilización de FFA puede dar lugar a elevadas concentraciones de ácido acetoacético, a nivel hepático, causante, ante un déficit insulínico concomitante, de una cetosis a nivel periférico (efecto cetogénico).

Sobre el metabolismo proteico, la hormona del crecimiento ejerce un efecto netamente anabólico, con retención de nitrógeno y balance nitrogenado positivo. Estimula el transporte de aminoácidos (a.a.) a través de las membranas celulares y acelera su incorporación a las estructuras proteicas (síntesis proteica); lo cual reflejaría, probablemente, una acción hormonal que aumentase selectivamente la biosíntesis de ADN, el ARN total y la velocidad del flujo de información (elevadas concentraciones de ARN-m) desde regiones específicas de ambos a la molécula proteica.

Debido al decremento de la oxidación de elementos orgánicos nitrogenados, producirá una disminución del catabolismo de proteínas y aminoácidos (a.a.); consecuentemente, los niveles plasmáticos de urea disminuirán (menor ureogénesis), debido sin

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a dudas, a una desviación de los a.a. hacia las rutas anabólicas.

Sobre el equilibrio hidroelectrolítico, la STH presenta diversas actuaciones, a saber: Aumenta la tasa de filtración glomerular, disminuye la excreción urinaria de sodio y potasio, positivizando sus balances respectivos. Incrementa la absorción intestinal del calcio, así como su excreción urinaria (elevación paradójica de la pérdida urinaria) en un intrincado equilibrio dinámico. Fomenta la reabsorción tubular del fósforo y su concentración plasmática.

Aun cuando equivaldría a una simplificación excesiva de su actividad biológica, se podría decir que, la hormona del crecimiento presenta un neto efecto catabólico con respecto al metabolismo de las grasas, y algo menor sobre el de los glúcidos; desplazando las fuentes energéticas del organismo de los azúcares a los lípidos, con una mayor oxidación de los mismos y una combustión, aproximadamente, igual de los holósidos. Contrariamente, sus actuaciones sobre el metabolismo proteico, tendrían un claro matiz anabólico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LAS HORMONAS TIROIDEAS

Tanto Schwartz (1957)^{605...} como Hanbury (1959)^{280...}, en estudios iniciales sobre la función tiroidea durante la agresión quirúrgica, aportaron muy escasos datos, salvo una discreta elevación de los niveles plasmáticos del PBI en las primeras horas postoperatorias.

En estudios posteriores, Johnston (1972)³³⁴ basándose en el aumento del gasto energético postagresión, en el estado de catabolismo proteico y en la oxidación de las grasas, apuntó la posibilidad de una participación activa de las hormonas tiroideas durante el acto operatorio, con una hipotética actuación de la T_4 que, estimulando la síntesis proteica - gracias al incremento en la incorporación de aminoácidos a las proteínas intracelulares - actuaría en el periodo postoperatorio inmediato.

Kirby, en 1973^{356...}, estudiando situaciones biológicas después de un estrés, detectó niveles plasmáticos elevados de T_4 libre y de T_3 respectivamente, con descenso del porcentaje de prealbúmina unida a la hormona tiroidea y escasa alteración de la tiroglobulina.

En el transcurso de los años, se ha observado que tanto tras una agresión quirúrgica como durante enfermedades graves, existen bajos niveles de globulina ligadora de T_4 (TBG) y de prealbúmina ligadora de T_4 (TBPA), achacables hipotéticamente a una síntesis proteica insuficiente; pudiendo condicionar elevaciones transitorias de la T_4 . Por otro lado, en estas situaciones, la T_3 total (TT_3) así como su fracción libre (FT_3) se encuentran en valores inferiores a la normalidad, con unas cifras de T_4 total (TT_4) y de T_4 libre (FT_4) en los límites bajos de la normalidad, todo ello asociado a concentraciones normales, o discretamente

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

bajas, de la TSH (Carter, 1974)^{91...}. Estos bajos niveles de TT_3 y de FT_3 parecen ser debidos a una inhibición de la conversión, a niveles periféricos, extratiroidea de la T_4 a T_3 , por defecto en la 5'-monodeiodinación (catalizada por la 5'-deiodinasa), pasando la T_4 a la forma inactiva de la T_3 (rT_3); lo cual conlleva una marcada disminución del cociente T_3/rT_3 e importante descenso de la fracción FT_3 (biológicamente activa), situación a la que se ha dado en llamar "hipotiroidismo sin enfermedad tiroidea"

Las razones por las que suceden los eventos reseñados, han constituido y dado origen a múltiples propuestas etiológicas, recogidas y revisadas por Chopra (1983)^{142...}: a) Deficit de glutatión, elemento necesario para la 5'-monodiodinación. b) Depleción de glúcidos, aunque se ha demostrado que también ocurre en presencia de un aporte adecuado de los mismos. c) Acción de los glucocorticoides, cortisol, aunque se observó que, un bloqueo en su secreción no modificaba el descenso de TT_3 y FT_3 . d) Acción de otros glucocorticoides, diferentes al cortisol. e) Aclaramiento acentuado de la T_4 . f) Presencia en los tejidos lesionados de un potente inhibidor de la unión de las hormonas tiroideas con las proteínas séricas; habiéndose, incluso, propuesto su naturaleza como anticuerpo IgM, como complejo inmunológico IgM o una substancia con características fisicoquímicas y/o antigénicas similares a la IgM.

La significación clínica de estas alteraciones de las hormonas tiroideas, tampoco ha escapado a la discrepancia. Ya que, mientras para unos autores (Chernow, 1983)^{141...} traduciría un "mecanismo de autoprotección", caracterizado por un consumo reducido de O_2 , ahorro proteico y modulación en la acción biológica de las catecolaminas. Para otros (Burini, 1981)^{78...}, sería una contribución al estado catabólico, secundaria a deprivación calóri-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ca intracelular, por lo que propone el aporte de dosis fisiológicas de T_3 (10 ng/Kg/h.), basándose en estudios "in vitro" donde constató la captación celular de glúcidos y aminoácidos en presencia de T_3 .

En la fig. II-13 se representa el hipotético mecanismo fisiopatológico del denominado "hipotiroidismo sin enfermedad tiroidea" (véase pg. 115).

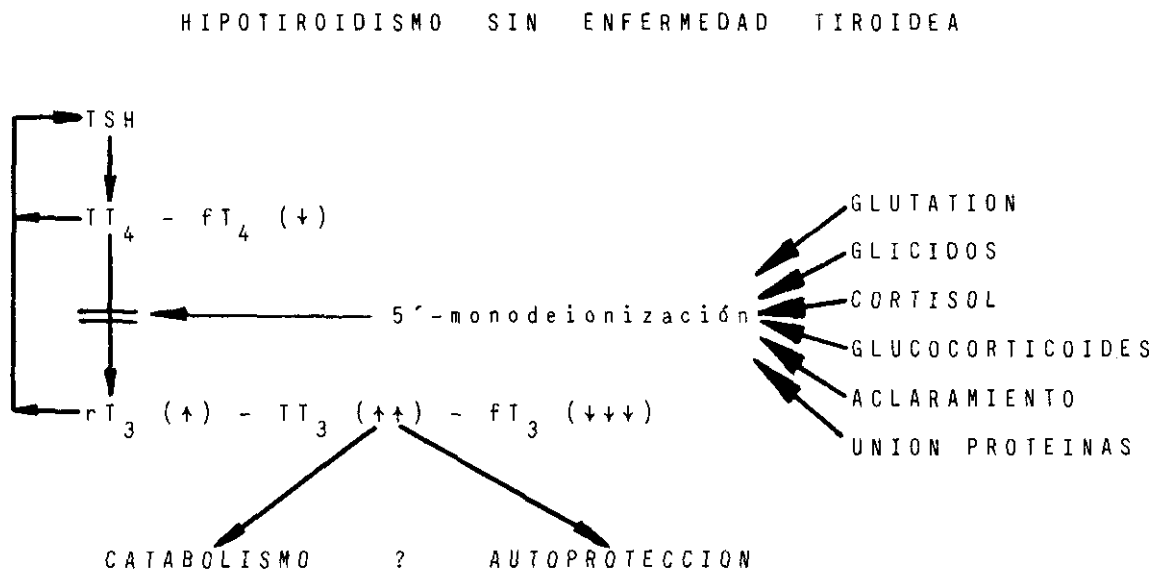


Fig. II-13

A continuación, en la fig. II-14 se representan las variaciones de las concentraciones plasmáticas de la tiroxina (T_4), la triyodotironina (T_3) y la triyodotironina inversa (rT_3), en relación con la agresividad quirúrgica. En la fig. II-15 se exponen

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

gráficamente la captación de la T_3 , denominada con las siglas RT_3 Uptake según recomendación de la American Thyroid Association, que proporciona una medida de la TBG no ligada a la T_4 .

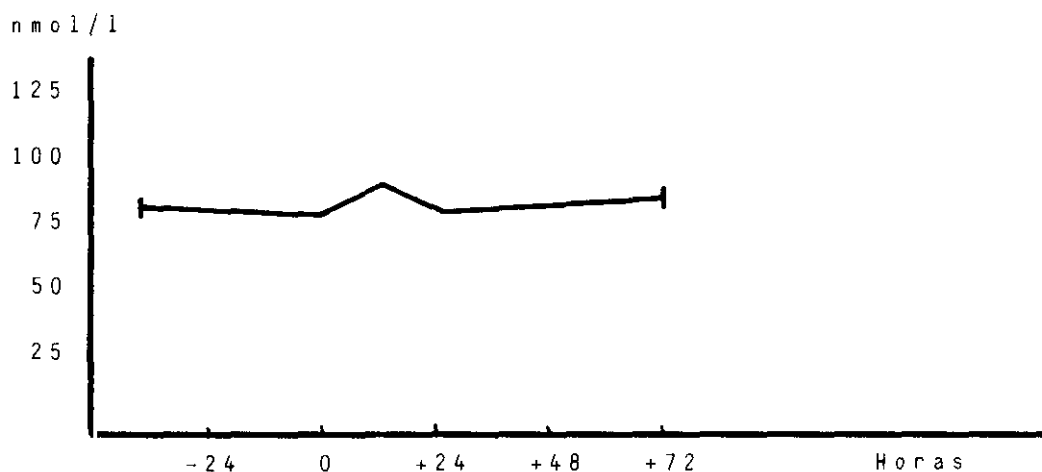


Fig. II-15(a). Niveles séricos de T_4 y agresión quirúrgica

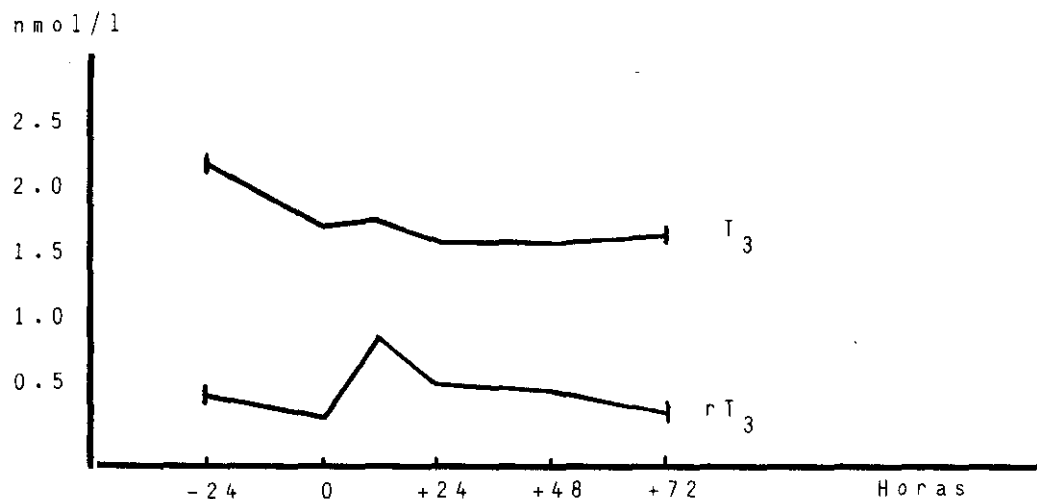


Fig. II-15(b). Niveles séricos de T_3 - rT_3 y agresión quirúrgica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Como puede observarse, los niveles de T_4 no varían significativamente en el transcurso de la intervención; mientras que el dintel de la T_3 presenta un descenso precoz y marcadamente significativo, la rT_3 se eleva de modo discreto, pero significativo.

El importante decremento en la capacidad de unión de las hormonas tiroideas con las proteínas plasmáticas, se expresa por una elevación en la T_3 -Resin Uptake, demostrable desde el momento mismo de la incisión epidérmica, e incluso con anterioridad.

Las hormonas tiroideas son sintetizadas, almacenadas y secretadas en los folículos tiroideos, unidades funcionales dotadas de una bipolaridad fisiológica notable: En un sentido, captación, oxidación y organificación de los yoduros con síntesis de las hormonas tiroideas, acoplamiento de MIT y DIT con ulterior almacenamiento tras la biosíntesis de tiroglobulina. En sentido inverso, pinocitosis del coloide, proteólisis lisosómica con recuperación de yoduro en el reservorio intracelular y liberación de T_4 y T_3 (Meyer, 1985) ^{442..}.

En la tabla II-12, se resumen los mecanismos reguladores de la secreción de las hormonas tiroideas.

REGULACION DE LA SECRECION DE LA T_4 y T_3

ESTIMULACION

- TSH

INHIBICION

- T_4 (feed-back -)
- T_3 (feed-back -)
- Otros reguladores

Tabla II-12

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La regulación de la función tiroidea depende de un factor hipotalámico (TRF ó TRH), y de una hormona tróficohipofisaria (TSH) (véase pg. 85).

La hormona estimulante o tiroestimulina (TSH) es sintetizada a nivel de las células tirotropas de la hipófisis anterior, siendo los principales moduladores de su secreción el TRH y las propias hormonas tiroideas (T_4 y T_3). La hormona liberadora de tirotrofina (TRF) estimula tanto la síntesis como la secreción de la TSH, constituyendo el único factor conocido capaz de estimular la célula tirotropa. Las hormonas tiroideas (T_4 y T_3), al igual que acontece en otras glándulas endocrinas, ejercen un control por mecanismos de retroacción (feed-back negativo) que, actuando directamente sobre la adenohipófisis, regulan - en relación inversa - la secreción de TSH.

A su vez, la secreción de TRH está influenciada por factores neuronales, a través de diversos neurotransmisores (impulsos adrenérgicos - dopaminonérgicos) que desarrollan efectos inhibidores a nivel hipotalámico. La somatostatina, la dopamina y los glucocorticoides a concentraciones elevadas, son capaces de inhibir la excreción de la TSH, a nivel adenohipofisario.

El mecanismo íntimo de acción de las hormonas tiroideas se ejerce a nivel del núcleo de las células "diana", merced a su copulación con los receptores nucleares de la T_3 desplegarán su influencia reguladora sobre la transcripción y la traducción en el proceso de síntesis proteica. En la actualidad, se ignora totalmente los nexos de unión entre estos efectos iniciales y las modificaciones fisiológicas que inducen en el organismo.

Las hormonas tiroideas producen importantes efectos fisiológicos sobre el conjunto del metabolismo, no ejerciendo una actuación unilateral sobre el anabolismo o el catabolismo, sino que

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

aceleran la producción y la degradación de numerosas sustancias.

En líneas generales, el efecto de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo intermediario es bifásico, es decir, a concentraciones pequeñas se observa un efecto anabolizante, mientras que a concentraciones elevadas (suprafisiológicas) predomina el efecto catabolizante.

En la tabla II-13, se compendian las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas T_4 y T_3 .

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA T_4 y T_3 =====

- Interacciones hormonales
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Estimulación de la glucógenosíntesis (Fase I)
 - b) Estimulación de la glucogenólisis (Fase II)
 - c) Estimulación de la gluconeogénesis (Fase II)
 - d) Inhibición de la utilización de glucosa (Fase II)
- Alteraciones del metabolismo lipídico
 - a) Estimulación de la lipólisis
 - b) Estimulación de la oxidación de FFA
 - c) Estimulación de la síntesis de triglicéridos
 - d) Estimulación de la síntesis de colesterol (Fase I)
 - e) Estimulación de la síntesis de ácidos grasos (Fase I)
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación de la síntesis proteica (Fase I)
 - b) Estimulación de la proteólisis (Fase II)

Tabla II-13.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Las interrelaciones de las hormonas tiroideas con los demás sistemas endocrinos son numerosas e importantes, aunque sólo sea por el efecto metabólico general que ejercen la T_3 y la T_4 .

Actúan acelerando el metabolismo de numerosas hormonas, tales como los esteroides y la insulina; en ausencia de hormonas tiroideas, se observa una prolongación de la vida media de los glucocorticoides - los cuales, a su vez, influyen sobre la secreción de la TSH (véase pg. 119) -. A bajas concentraciones de T_3 y T_4 (Fase I), se potencian las acciones de la insulina, la adrenalina y la noradrenalina. Las hormonas tiroideas ejercen su influencia sobre el esqueleto en el mismo lugar que la hormona del crecimiento (GH) y la parathormona, que las precisan para producir sus efectos correspondientes.

La acción más importante de las hormonas tiroideas es la de aumentar el ritmo de las oxidaciones a nivel de los diversos tejidos, con un aumento global del metabolismo, que se traduce en un incremento del consumo de oxígeno y de la producción de calor.

Sobre el metabolismo de los glúcidos, la acción de la T_3 y T_4 resulta difícil de describir, ya que no sólo depende de sus concentraciones, sino que además es en parte directo y en parte indirecto, al potenciar la acción de la insulina (glucógenosíntesis) y de la adrenalina (glucogenólisis, gluconeogénesis) sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Elevadas concentraciones de hormona tiroidea inducen glucogenólisis hepática y neoglucogénesis, elevándose las necesidades insulínicas, cuya actividad sobre el tejido adiposo y el músculo se ve potenciada, ello unido a una aceleración de su degradación, conducirán a un estado de "intolerancia a la glucosa".

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Sobre el metabolismo de los lípidos, el efecto de las hormonas tiroideas afecta tanto a los triglicéridos y fosfolípidos como al colesterol.

Ejercen una acción lipolítica al estimular el AMP-c en las células adiposas, potenciando la acción de las demás hormonas lipolíticas. La oxidación de los ácidos grasos libres (FFA) es estimulada en tal grado, que se convierten en una de las fuentes priritarias de energía, una vez agotadas o reducidas de modo notable las reservas de glucógeno y de proteínas. La biosíntesis de triglicéridos se ve facilitada por la abundancia de FFA y de glicerol, procedentes del catabolismo periférico, pero su depuración se acelera - probablemente por un efecto sobre la lipoproteinlipasa.

Ante concentraciones bajas de hormonas tiroideas, o en su ausencia, la síntesis de colesterol excede a su catabolismo. A concentraciones mayores, la acción es contraria y posiblemente se realice a través de la alteración en la formación de acetil-CoA o en el paso de acetato a colesterol. En condiciones fisiológicas, estimulan la síntesis de ácidos grasos.

Sobre el metabolismo proteico, las hormonas tiroideas influyen intensamente. En estados de eutiroidismo, al facilitar la fosforilización oxidativa, inducen la incorporación de aminoácidos a las moléculas proteicas (síntesis proteica), indispensable para el desarrollo y el crecimiento normales (especialmente sobre los centros epifisarios de osificación y el sistema nervioso central). Ante altas concentraciones de T_3 y T_4 se deprime la biosíntesis proteica, elevándose los niveles de aminoácidos libres en la sangre, hígado y músculos, originándose un balance negativo de nitrógeno.

Aunque es escasa la energía corporal que se precisa para

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

para aprovechar las vitaminas y sintetizar las coenzimas, las hormonas tiroideas resultan necesarias para la biosíntesis de coenzimas y derivados vitamínicos: Transformación de caroteno en vitamina A, y de ésta en retineno. Conversión de la riboflavina en mono y dinucleótido de flavina. Mantenimiento de los niveles de tiamina y difosfotiamina. Incorporación del ácido pantoténico a la molécula de coenzima A.

El metabolismo hidromineral también se encuentra, en parte, influenciado por las hormonas tiroideas: En casos de hipofunción tiroidea aumenta el filtrado glomerular con una diuresis acuosa y eliminación de sodio - potasio; retención de fósforo y calcio (efecto de la calcitonina ?); retención de magnesio; disminución de la incorporación del hierro radioactivo a los hematíes.

Como fácilmente se puede deducir, las hormonas tiroideas desarrollan tanto acciones anabólicas como catabólicas, en función de sus concentraciones y de sus efectos catalíticos sobre el metabolismo de numerosas "substancias". En una situación de eutiroidismo, el resultado global de sus actuaciones es un equilibrio entre los procesos de anabolismo y catabolismo.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LA HORMONA PARATIROIDEA

En el transcurso de 1979, Hulth & Johnell^{314..} demostraron que, tras intervenciones quirúrgicas de índole traumatológico, efectuadas bajo anestesia general, se producía una elevación postoperatoria de los niveles séricos (s-PTH) de la parathormona. Que se acompañaba de un descenso del calcio sérico total, mientras los valores del calcio sérico corregido, con respecto a la albúmina plasmática, permanecían invariables.

Posteriormente, Solgaard (1983)^{629..}, en observaciones de pacientes intervenidos quirúrgicamente de aparato circulatorio y respiratorio, en los que la lesión ósea podía considerarse mínima, ratificó en parte los hallazgos de Hulth. Pues mientras detectó el incremento de la PTH postoperatoriamente, halló un descenso del calcio sérico corregido (según la fórmula de Dent) durante el primer día postoperatorio, junto a una invariabilidad del calcio sérico ionizado (aunque no se había determinado peroperatoriamente).

Las posibles explicaciones fisiopatológicas, que tratan de dilucidar el origen del aumento de la PTH han sido variadas: Resulta evidente que, el trauma óseo "per se" no puede considerarse la única causa de estimulación para la PTH. Se consideró la posibilidad de un decremento, peroperatorio, del calcio sérico ionizado, pues Hinkle (1971)^{303.} y Rodríguez (1976)^{558.} habían demostrado una significativa disminución del calcio sérico ionizado durante el periodo peroperatorio, que lo achacaron a los valores bajos de P_{CO_2} ; pues ya Kaplan (1971)^{343..}, en animales de experimentación, había demostrado que la alcalosis era un potente depresor del calcio sérico ionizado. En el estudio efectuado, en 1976, por Rodríguez se reseñó un aumento transitorio de la PTH

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

durante el acto operatorio, retornando a la normalidad una hora después de finalizada la misma; lo cual es explicable por el método analítico que utilizó (actividad biológica de los grupos N-terminales de la PTH, cuya vida media es muy corta).

Otra posible explicación, se basa en la disminución de los niveles séricos de T_3 , ya sea por un estado de hipotiroidismo sin enfermedad tiroidea (ver pg.116) o por una hemodilución peroperatoria (Mosekilde 1979)⁶² inductora de un decremento de las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de la vitamina D, que a su vez, darían lugar a un hiperparatiroidismo normocalcémico (Fischer 1973)²⁰⁹. Por último, el mecanismo estimulador de la PTH podría radicar en una activación catecolamínica incrementada según demostrara Fischer (1973)²¹⁰ (véase pg.93).

En la fig.II-16 se representan las variaciones de los niveles séricos de la PTH (s-PTH) en relación con la intervención quirúrgica.

μ l-Eq suero estándar/ml

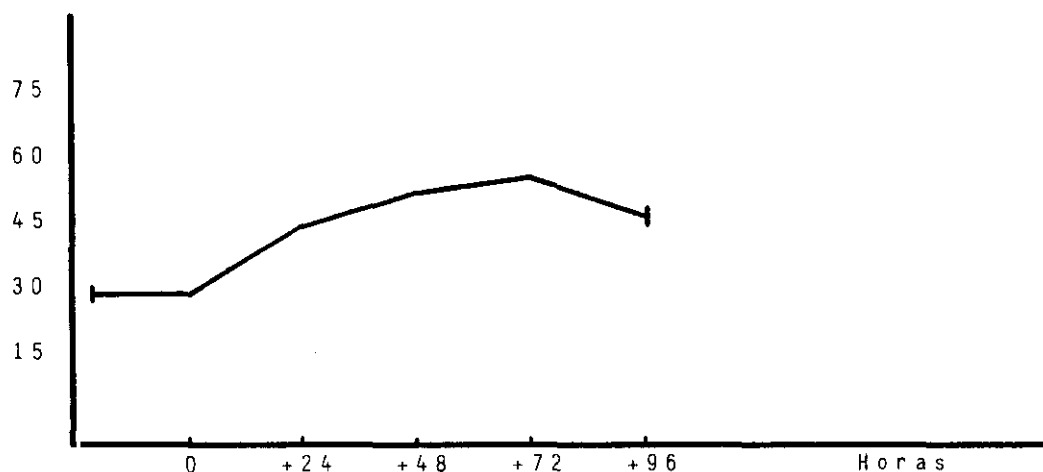


Fig. II-16. Niveles séricos de PTH y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La hormona paratiroidea, parathormona o PTH, es la única hormona conocida segregada por las glándulas paratiroideas. Parece ser, que las células principales oscuras son las únicas capaces de sintetizarla y segregarla en condiciones normales. Es sintetizada en forma de una preproparathormona (115 aa.), que se reduce a pro-PTH (90 aa.) en el retículo endoplásmico y, por último escindida a PTH (84 aa.) a nivel del aparato de Golgi.

La PTH es metabolizada por las células de Küpffer hepáticas, donde se fragmenta en una porción aminoterminal (PTH-N) biológicamente activa y una porción carboxiterminal, que aun cuando carece de actividad biológica, es la que mejor refleja la secuencia de la secreción glandular de la PTH (Segre, 1972)⁶¹².

En la tabla II-14, se exponen los mecanismos reguladores de la secreción de la hormona paratiroidea.

REGULACION DE LA SECRECION DE LA PTH

ESTIMULACION

- Hipocalcemia
- Hipermagnesemia

INHIBICION

- Hipercalcemia
- Hipomagnesemia
- ↑ Vitamina D

Tabla II-14.

La secreción de PTH sólo obedece, en apariencia, a un único agente regulador: La concentración sanguínea de calcio, exis-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tiendo una relación inversa muy estricta entre la concentración de PTH y la calcemia (en márgenes de 40-100 mg/l).

La hipocalcemia influye en la célula paratiroidea al estimular la captación y la incorporación de aminoácidos (a.a.) a las proteínas y aumentar la secreción de PTH, a través de la membrana celular. Además, la restricción de calcio acelera la transformación de proparathormona en hormona nativa y su excisión periférica (véase pg. 126).

En la secreción de la PTH influyen otros dos factores: a) Los niveles séricos de magnesio. b) La dosis elevadas de vitamina D.

El mecanismo de acción de la PTH sobre el hueso y el riñón parece idéntico. La parathormona ejerce un doble efecto sobre las células efectoras: Estimula la adenilciclase de las membranas, con lo que aumenta el AMP-c intracelular, e induce la entrada de calcio a la célula. Como el AMP-c favorece, por su parte, el paso de Ca^{++} de las mitocondrias al citosol, el resultado es un aumento del Ca^{++} citoplasmático. De este modo, la PTH actúa por intermedio de dos segundos mensajeros, el AMP-c y al Ca^{++} , que son por lo demás interdependientes, ya que el primero precisa del segundo para su acción intracelular y, por otro lado, el Ca^{++} tiende a frenar la actividad del sistema adenilciclase. Los efectos biológicos de la PTH son consecuencia de cambios enzimáticos inducidos en las células "diana", por estos segundos mensajeros. Las etapas bioquímicas intermedias se desconocen todavía en su mayor parte.

La PTH ejerce su actividad fisiológica sobre varios órganos efectores, los mismos en los que ejerce su acción la vitamina D, asegurando la homeostasis del metabolismo calcio-fósforo, a nivel sanguíneo y esquelético. Algunos de los cuales se deben a la acción directa de la hormona, mientras que otros están me-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

diatizados por la vitamina D, cuyo metabolismo regula la PTH, actuando la vitamina como una auténtica hormona trófica.

En la tabla II-15, se exponen las acciones fisiológicas de la PTH.

EFFECTOS FISIOLOGICOS DE LA PTH

- Interacciones hormonales
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Estimulación de la gluconeogénesis
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación de la proteólisis
- Alteraciones del metabolismo hidromineral
 - a) Estimulación de la pérdida urinaria de Na
 - b) Estimulación de la pérdida urinaria de K
 - c) Estimulación de la pérdida urinaria de P
 - d) Estimulación de la pérdida urinaria de CO_3H^-
 - e) Inhibición de la pérdida urinaria de Ca
 - f) Inhibición de la pérdida urinaria de NH_4^+
 - g) Inhibición de la pérdida urinaria de Mg
 - h) Estimulación de la reabsorción ósea de Ca
 - i) Estimulación de la reabsorción intest. de Ca

Tabla II-15.

La PTH, junto con la calcitonina tiroidea y la vitamina D, constituye una hormona fundamental para el mantenimiento de la homeostasis mineral y ósea. El binomio PTH (hipercalcemiante) -

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Calcitonina (hipocalcemiante), en correlación inversa y directa, respectivamente, entre las concentraciones hormonales y la calcemia plasmática, va a determinar el doble control hormonal de los niveles sanguíneos de calcio, precisamente en los márgenes fisiológicos; el punto de ajuste de la calcemia corresponde probablemente al punto de equilibrio de este sistema de doble regulación. Además de las tres hormonas reseñadas, que intervienen de modo fundamental en el control de la homeostasis mineral y ósea, otras muchas ejercen, asimismo, una acción sobre el hueso. Es el caso de la hormona del crecimiento, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas y los estrógenos. Estas últimas, influyen en la homeostasis ósea al activar, o inhibir, la transformación de las células mesenquimatosas en osteoblastos, y la de los osteoclastos en osteoblastos. De este modo, modifican la parte relativa a la formación y reabsorción ósea en el esqueleto, así como el número total de unidades óseas metabólicas.

Sobre el metabolismo glicídico, una de las alteraciones detectadas bajo el efecto de la PTH y el AMP-c, es la potenciación de la gluconeogénesis.

Las acciones de la PTH en el control del metabolismo calcio-fósforo, tienen lugar a los mismos niveles en los que ejerce su actividad la vitamina D, es decir, a nivel renal, a nivel óseo y a nivel intestinal. Son acciones directas la renal y la ósea - mediatizadas por el AMP-c y Calcio -, mientras que la intestinal es indirecta, y vehiculizada por un metabolito de la vitamina D, el $1,25-(OH)_2-D_3$.

El primer efecto conocido de la PTH fué que induce fosfaturia. La hormona no sólo disminuye la reabsorción tubular proximal del fosfato, sino también la del sodio; y paralelamente, aumenta la excreción de potasio y bicarbonato, disminuyendo la ex-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

creción de magnesio, de amonio y de acidez titulable. Aumenta la reabsorción tubular de calcio, tanto a nivel proximal como a nivel distal. Considerando que el fosfato es el principal sistema amortiguador intracelular, se ha propuesto la hipótesis de que la acción primordial de la PTH sería la de garantizar la homeostasis del fosfato y del equilibrio ácido-base de la célula.

A nivel óseo, in vivo, la primera acción es estimular la actividad y el número de osteoclastos (Bingham, 1968)^{45...}; lo que se realiza rápidamente, liberándose, a la sangre, minerales y colágeno óseo (incremento de la hidroxiprolinuria). Aunque la PTH es una hormona hipercalcemiante, su efecto inicial e inmediato es hipocalcemiante (Parsons, 1971)^{508...}, debido a que origina una rápida entrada de Ca^{++} en las células (véase pg. 127). Ulteriormente, ocasiona una liberación del catión de las mitocondrias celulares (Levine, 1980)^{387...}. A pesar de que la PTH estimula a los osteoclastos, no ejercita una acción directa sobre los mismos, como ha sido demostrado "in vitro" (Chambers, 1983)^{138...}. Por otro lado, los osteoclastos no presentan receptores para la PTH, por lo que se piensa (teoría de Rodan & Martin, 1981)^{557...}, en la actualidad, que la PTH actuaría a través de los osteoblastos, que sí poseen receptores para la hormona, a los que inhibiría; lo cual provocaría una liberación de AMP-c, auténtico mensajero estimulador de la función osteoclástica, liberándose enzimas (entre ellas la anhidrasa carbónica) e hidrogeniones responsables del proceso osteolítico. Mecanismo demostrado recientemente "in vivo" por Mohan (1984)^{452...}. A su vez, los productos procedentes de la destrucción ósea, ejercen un efecto acoplador en el remodelamiento óseo, ocasionando un estímulo osteoformador. A dosis elevadas, la PTH puede bloquear a los osteoblastos en la respuesta a los estímulos acopladores del remodelamiento.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La acción de la PTH sobre el intestino, está mediatizada por la vitamina D, a través de su metabolito $1,25-(OH)_2-D_3$, cuya síntesis, a nivel renal, es estimulada por la parathormona. Favoreciendo la absorción intestinal de calcio, contribuye a la situación de hipercalcemia.

Por lo tanto, la parathormona (PTH) constituye un elemento clave en el control del metabolismo calcio-fósforo, influyendo - en mucho menor grado - en el metabolismo hidroelectrolítico, en el equilibrio ácido-base, en el metabolismo proteico y en el glucídico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LA INSULINA

Ya Claude Bernard, en 1877, acuñó el término "diabetes del herido", en un intento de definir la situación metabólica especial, que presentaban los pacientes tras haber sufrido algún tipo de traumatismo.

Evans (1951)^{194..} describió la pseudodiabetes de los quemados, que, incluso, podía desembocar en un coma diabético cetósico, en pacientes no etiquetados, previamente, de diabéticos; en tales enfermos, se observaba la desaparición de su supuesta diabetes cuando se recuperaban del traumatismo térmico.

En la misma línea de pensamiento, se llega a afirmar (Drucker, 1953)^{172..} que todos los pacientes en el periodo postoperatorio, son "temporalmente diabéticos", existiendo una hipotética alteración de la asimilación de glucosa, por afectación de su transporte intracelular.

En observaciones sobre heridos de guerra, Howard (1955)^{310..} detectó curvas de tolerancia a la glucosa de tipo diabético, con aplanamiento concomitante de la curva de tolerancia a la insulina.

Ross, en 1966^{563..}, comprobó una reducción del coeficiente de asimilación de la glucosa, con una insuficiencia de la respuesta insulínica frente al aporte exógeno de glucosa; estudiando el fenómeno de "esta resistencia a la insulina" en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas abdominales, no consiguió correlacionarlo con el aumento de secreción de antagonistas de la insulina, tales como el cortisol y la hormona del crecimiento (GH).

En el transcurso de 1967, Allison^{111..} describe la falta de secreción insulínica durante la fase aguda de un traumatismo, observación que, posteriormente, hace extensiva a los pacientes quemados (Allison, 1968)^{120..}. Basándose en pruebas standard de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de tolerancia a la glucosa intravenosa, según técnica de Samols, efectuadas durante la fase de shock traumático y reiteradas al cabo de dos o tres semanas, observó una incapacidad de respuesta insulínica a la sobrecarga de glucosa, asociada a una acentuada intolerancia a la misma - resultados que ratificaban los trabajos anteriores de Ross (véase pg. 132) -; respuesta que era proporcional a la gravedad del traumatismo, y podía persistir hasta 72 horas. Al año siguiente (Allison, 1969)^{13...} detecta resultados parejos, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas regladas.

En un principio, se llegó a pensar que la supresión de la liberación de la insulina, tras una agresión traumática, estaba mediada, única y exclusivamente, por las catecolaminas. En experimentación animal, Coore (1964)¹¹⁸ demostró que la adrenalina impedía la liberación de la insulina pancreática en preparaciones viscerales, "in vitro", de conejo. Porte, en 1966^{529...}, evidencia la supresión adrenalina-insulina en el ser humano; complementariamente - utilizando bloqueadores α y β adrenérgicos -, demostró que se trataba de un efecto α -adrenérgico de la epinefrina. Vigas, en 1973^{671...}, consiguió demostrar que, la extirpación de la medular suprarrenal en ratas, impedía la supresión de la liberación de insulina, después de un traumatismo. Nakao (1977)^{470...} refiere que, con bloqueo α -adrenérgico se podía incrementar la secreción de insulina, durante el acto operatorio.

En líneas generales, se consideró improbable que, una reducción de la corriente sanguínea pancreática, fuese responsable de la disminución de excreción insulínica. La mayoría de los autores, se inclinaron por dos hipótesis de trabajo: La inactivación plasmática de la hormona pancreática, o la presentación de una "resistencia a la insulina" en las membranas celulares de los ór

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ganos diana.

Schultis (1976)^{601..} consideró la existencia de diversas hormonas (ACTH, catecolaminas, glucocorticoides, glucagón, GH, gonadotrofinas hipofisarias) y compuestos orgánicos (ácidos grasos libres), clasificados en su conjunto como factores antiinsulínicos o contrareguladores, que, por su mera elevación plasmática, justificarían la situación de "resistencia a la insulina".

Contrariamente, otros investigadores (Clowes 1976^{101..}; Clowes 1983^{102..}, Baracos 1983^{31..}) opinan que, un incremento de los factores contrareguladores, no justificaría plenamente el estado de disfunción insulínica; proponiendo la presencia de "agentes activos coadyuvantes" - del índole de endotoxinas bacterianas, péptidos liberados a partir de los tejidos lesionados - que, no sólo actuarían a nivel sanguíneo, sino también a nivel de los receptores insulínicos de membrana.

En la fig. II-17, se representa la evolución de la insulinemia en relación con la agresión quirúrgica.

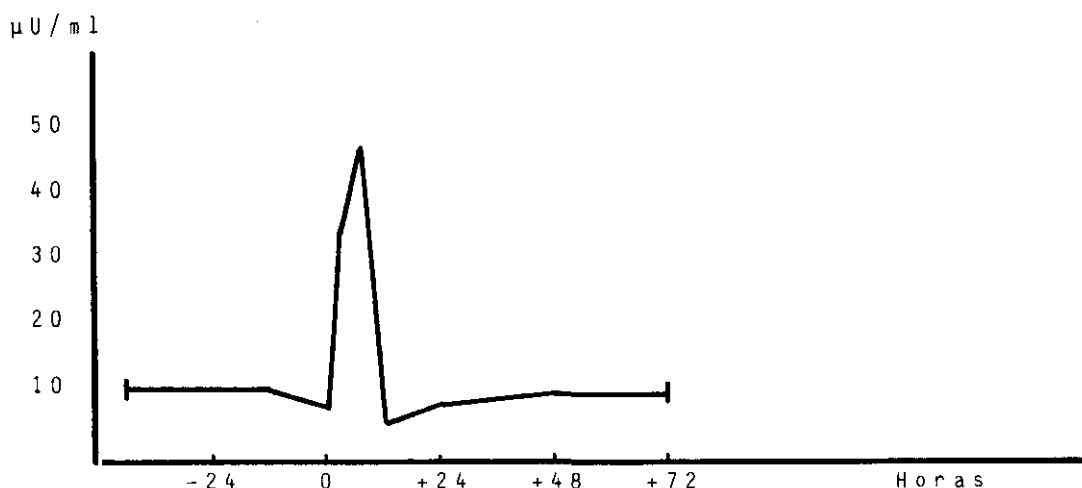


Fig. II-17. Insulinemia y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Como puede apreciarse, se presenta una fase preoperatoria de descenso - coincidiendo con la inducción anestésica -, que se continua con un progresivo aumento de los niveles plasmáticos de insulina, hasta alcanzar un punto máximo hacia las dos horas de iniciada la intervención quirúrgica (mediatizada, probablemente, por mecanismos β -adrenérgicos, en opinión de Wilmore (1976)⁶⁹⁰). Posteriormente, la insulinemia desciende a niveles semejantes al inicio de la agresión, para presentar valores mínimos hacia las seis horas del comienzo de la misma.

Aun cuando los niveles sanguíneos de insulina puedan encontrarse dentro de los márgenes de la normalidad, e incluso más altos, resultan inapropiados con respecto a los dinteles de glucemia intercurrentes; lo cual, sólo puede ser secundario a la existencia de un estado de "resistencia a la insulina" (Black, 1982)^{51...}. En Cirugía no complicada, tal situación - también conocida como "pseudodiabetes postagresión" - se mantendrá durante un periodo de 5-7 días; dependiendo su duración del grado de agresión, velocidad de recuperación y presencia o ausencia de complicaciones sobreañadidas.

En la fig. II-18, se esquematizan los hipotéticos mecanismos de resistencia a la insulina, durante el acto quirúrgico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

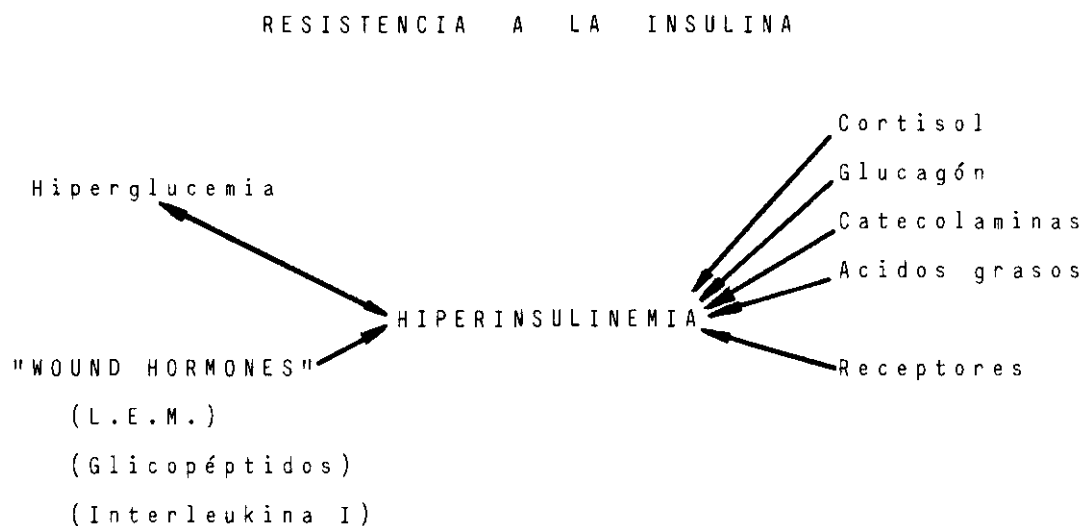


Fig. II-18.

* Al margen de las posibles acciones fisiopatológicas que pudieran desarrollar las hipotéticas "wound hormones" (véase pg. 134), las alteraciones endocrino-metabólicas inducidas por la intervención quirúrgica, "per se" pueden justificar la denominada situación de resistencia a la insulina.

Las curvas de secreción hormonal, en relación con la agresión, de las catecolaminas (pg. 80), los glucocorticoides (pg. 100) y la hormona del crecimiento (pg. 85), presentan como factor común valores máximos aproximadamente a los 60 minutos de iniciada la intervención, mientras que en el caso del glucagón, ese pico secretorio se detecta hacia las tres horas del comienzo (pg. 159).

Los efectos fisiológicos desplegados por las catecolaminas (pg. 95), los glucocorticoides (pg. 102), la hormona del crecimiento (pg. 110) y el glucagón (pg. 163) conducirán, irremisiblemente,

* Opinión personal del doctorando.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a un estado de hiperglucemia, con un dintel máximo a la hora del inicio del acto quirúrgico (véase fig.II-). Este aumento de la concentración sanguínea de glucosa, de hasta el 150% sobre los valores basales, exigirá una respuesta secretora insulínica, rápida e intensa.

Se estima que el contenido insulínico del páncreas, puede cifrarse en 5 u./gr. tejido, lo que viene a suponer un reservorio total, en el individuo normal, de 225 u. de insulina para todo el órgano. Por otro lado, el cateterismo de las venas pancreáticas ha permitido tasar en 0,05 u./Kg peso/hora la cantidad de insulina liberada por exocitosis y vertida al torrente circulatorio (Cabezas, 1969)^{82...}. La respuesta secretora de la insulina a la glucosa, según parece, depende de sistemas saturables (Val-lotton, 1985)⁶⁶³; de modo que, en la primera fase de secreción sólo se incluye la insulina almacenada (reservorio pequeño-reservorio grande), en tanto que la segunda fase de secreción, estaría limitada por la cantidad almacenada en el reservorio mayor y, por la capacidad de síntesis "de novo" de la hormona, ante la persistencia del estímulo secretagogo.

Como puede observarse en la fig.II-17 (véase pg.134), la insulínemia se incrementa paulatinamente desde el comienzo del traumatismo, alcanzando cotas máximas a los ciento veinte minutos; respondiendo al estímulo hiperglicémico con hipersecreción, de hasta el 188% del nivel basal, dado lugar a un estadio de Hiperinsulinemia o Sobreinsulinización. Posteriormente, sus niveles descienden hasta valores inferiores a los basales; lo cual, podría indicar depleción de los reservorios de almacenamiento, dificultad para neobiosíntesis, inhibición de su secreción (catecolaminas y glucocorticoides) y/o aclaramiento metabólico de insulina aumentado.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

A nivel periférico, para que la insulina despliegue su acción biológica, precisa unirse a receptores específicos, situados en la superficie de las membranas celulares de las formaciones "diana" (hepatocitos, adipocitos, miocitos, monocitos circulantes y hematíes). El número de estos receptores es variable, así unos 50.000 en un adipocito y del orden de 250.000 en el hepatocito.

Aun cuando la estructura de los mismos es multimérica, es decir, capaz de unirse a varias moléculas de insulina, cuando una conexión se ha producido, acontece un fenómeno de "cooperatividad negativa"; en el sentido de una menor afinidad de los receptores restantes, que permanecen insaturados. Auténtico mecanismo de servorregulación negativa - semejante al observado con otras hormonas -, pero que puede deprimir, e incluso bloquear, los diversos efectos fisiológicos de concentraciones progresivamente crecientes de la hormona insulínica.

La actividad biológica de una hormona, puede expresarse en base a la fórmula de Freychet:

$$E = k \cdot R \cdot (H)$$

E= actividad biológica de la hormona

k= constante de afinidad

R= número de receptores disponibles

(H)= concentración de la hormona

Según la ecuación anterior, la acción biológica de la insulina quedaría modulada por los tres factores (k, R, (H)); pero en este caso concreto, cabe obtener respuestas biológicas con la ocupación parcial de los receptores, aunque no serían máximas. Complementariamente, el número de receptores podría encontrarse aún

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

más disminuido, por encontrarse "ocupados" por hormonas diferentes a la insulina, pero de estructura similar; como es el caso de las somatomedinas (IGF I e IGF II), capaces de desarrollar acciones orgánicas semejantes a la insulina ("insulin-like"). Auténtico bloqueo competitivo de los receptores específicos.

Por otro lado, alteraciones de la constante de afinidad (k) repercutirán igualmente en la actividad biológica. Así, los glucocorticoides disminuyen la afinidad de los receptores insulínicos por la hormona específica.

Por lo tanto, la resistencia a la insulina que aparece durante la intervención quirúrgica, puede ser debida a diversos mecanismos fisiopatológicos (cooperatividad negativa, bloqueo competitivo, menor afinidad por receptores específicos, agotamiento de los reservorios de almacenamiento...) desencadenados por las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucocorticoides, GH glucagón). Que conducirían a una situación de hiperglucemia mantenida, hiperinsulinemia y reducción de la utilización periférica de glucosa; situación que ha dado en llamarse "de resistencia a la insulina".

Coincidiendo, humildemente, con la opinión de diversos autores sobre el papel trascendental que desempeña el sistema endocrinológico (Alberti 1980^{3****}, Dahn 1982^{145.}, Elliot 1983^{179.}), a través de una acelerada síntesis de glucosa (Black, 1982)^{51..}, en la génesis de la resistencia a la insulina, o pseudodiabetes postagresión.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La insulina es sintetizada a nivel de las células β de los islotes de Langerhans, integrantes del páncreas endocrino. Dichas células, representan el 60-70% de la población citológica constitutiva de los islotes, pudiendo llegar a acumular hasta el 1% de su peso en seco como hormona insulínica.

Al igual que otras proteínas, su biosíntesis acontece por un mecanismo general ribosómico, que iniciándose en los microsomas del retículo endoplásmico (proinsulina) y tras su condensación en el aparato de Golgi (conversión de proinsulina en insulina), finaliza almacenándose en los gránulos de secreción dispersos por el citoplasma celular. En respuesta a los diversos estímulos, estos gránulos migran hacia la membrana celular liberándose al torrente circulatorio por un proceso de "exocitosis"; mecanismo fisiológico también utilizado por las células α (Gómez Acebo, 1968)^{252..} y las células δ (Kobayash, 1969)^{361..}. El proceso de excreción insulínica, consta de una serie de complejos fenómenos ultraestructurales, consecuencia de acontecimientos bioquímicos secundarios al estímulo de la célula β por la glucosa. El AMP-c y el ión calcio serán los agentes intracelulares mediadores entre la estimulación glicídica y la liberación de insulina; ambos no tienen una actuación directa, sino a través de una cadena de reacciones químicas cuyo mecanismo íntimo no resulta bien dilucidado en la actualidad (Vallotton, 1985)^{664..}. Según Lacy, el mecanismo de liberación de la insulina contaría con una proteína contráctil - similar a la actomiosina - en el sistema microtubular de la célula β , que sería estimulada por el AMP-c y el Ca^{++} por medio de un sistema de acoplamiento.

El carácter bifásico de la secreción insulínica en respuesta a la estimulación por la glucosa, ha hecho pensar en la existencia de modelos compartimentales para el almacenamiento intra-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

celular de la hormona. De modo que, se distinguirían dos reservorios principales, a saber:

- Reservorio de almacenamiento pequeño, que representaría un 2% de la cantidad total de insulina, constituido por gránulos unidos al sistema microtubular y preparados para su inmediata liberación.

- Reservorio de almacenamiento grande, que asumiría el 98% de la cantidad total de insulina, formado por los gránulos libres del citoplasma, con la misión de garantizar una secreción prolongada y sostenida de insulina, así como de replecionar el pequeño reservorio.

Ambos compartimentos no funcionarían independientemente, sino que estarían sometidos a un activo intercambio de hormona en un sentido bidireccional.

En la tabla II-16, se esquematizan los mecanismos reguladores de la secreción insulínica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

REGULACION DE LA SECRECION DE LA INSULINA

ESTIMULACION

INHIBICION

SISTEMA NERVIOSO

- Acetilcolina
- Adrenalina (B)
- Noradrenalina (B)

- Adrenalina (α)
- Noradrenalina (α)

SISTEMA ENDOCRINO

- ACTH
- TSH
- Glucagón
- Gastrina
- Secretina, pancreozimina

- Somatostatina
- * - Adrenocorticoides
- * - STH

METABOLISMO INTERMEDIARIO

- Glucosa
- Fructosa
- Acidos grasos libres
- Cuerpos cetónicos
- Aminoácidos
- AMP-c, butiril AMP-c

- Prostaglandinas

IONES

- Ca^{++} , Na^{+}

CATABOLITOS Y PEPTIDOS

- Histamina
- Kalicreína
- Bradiquinina

- Serotonina
- Angiotensina

Tabla II-16.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El sistema nervioso vegetativo se encuentra íntimamente relacionado con las funciones secretoras de los islotes de Langerhans. Estos son inervados por fibras amielínicas (colinérgicas y adrenérgicas) que penetrando perivascularmente, establecen sinapsis, claramente demostrables, a nivel yuxtamembranáceo con las células α , β , δ , constituyendo el denominado "complejo neuroinsular de Camperhout".

En base a lo cual, el páncreas endocrino - y en particular las células β - se halla bajo el control del sistema nervioso autónomo, ya sea por mediación de las catecolaminas procedentes de la médula suprarrenal, o de los neurotransmisores segregados a nivel de las terminaciones de las fibras parasimpáticas y simpáticas existentes en la glándula.

La acetilcolina y la excitación del nervio vago estimulan la secreción de insulina, efecto que puede ser bloqueado con la actuación de la atropina. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) inhiben la secreción insulínica merced a sus efectos de tipo α -adrenérgico - bien sea por una supuesta disminución del nivel intracelular de AMP-c, o actuando sobre el transporte del calcio -; mientras que son capaces de estimularla con su acción β -adrenérgica, aunque para conseguirlo se requiera bloquear los receptores tipo α .

La secreción pancreática de insulina, también se encuentra intensamente controlada por diversos componentes del sistema endocrino. Las hormonas adenohipofisarias ACTH y TSH son netamente insulínotropas, efectos glucosadependientes; mientras que la STH aun cuando incrementa la insulinemia basal, produce un aumento de la resistencia periférica a la insulina. Efecto fisiológico semejante al de los adrecorticoides, elevación de la insulinemia basal - debido a la hiperglucemia por exagerada neoglucogénesis-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

y disminución de la sensibilidad periférica a la insulina. La somatostatina inhibe tanto la liberación como los efectos periféricos de la insulina.

El glucagón pancreático potencia la acción secretagoga de la glucosa y de la leucina, de acción estimulante rápida y potenciaada por la metilxantina, conduce a un aumento del AMP-c (probable mediador de su actuación). El enteroglucagón actúa por intermedio del sistema adenilciclase de la célula β , efecto glucosadependiente que potencia igualmente el estímulo secretagogo de la glucosa (efecto β -citotrópico).

La totalidad de las hormonas gastrointestinales (gastrina, secretina, pancroezimina...) parecen ser capaces de estimular las células β pancreáticas, lo que podría constituir un teórico mecanismo de "sensibilización" de estas células ante un aporte masivo de substratos, permitiendo al páncreas endocrino ejercer una acción más eficaz (eje enteroinsular de Unger). Comportándose, por tanto, como insulínotropas, con efectos menos intensos y más transitorios que los del glucagón.

La glucosa constituye el único metabolito que ha demostrado su capacidad para estimular la biosíntesis y secreción insulínicas, a dosis fisiológicas. Este principio inmediato, estimula la síntesis de insulina, ejercitando su acción tanto a nivel de la transcripción como de la traducción y, más aún, sobre la traslación del RNA-m a los ribosomas; facilitando asimismo, la incorporación de aminoácidos (a.a.) a la molécula específica, e iniciendo la biosíntesis de proinsulina.

No obstante, la respuesta secretora de la insulina a la glucosa, va a depender de varios factores: Glucemia, rapidez de la alteración de la glucemia, nivel de la secreción basal de insulina (nivel de ajuste), aporte previo de glucosa.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La respuesta secretora de la insulina frente a las variaciones de la glucemia (relación insulinemia-glucemia) presenta un típico carácter sigmoidal, con una lenta pendiente inicial hasta alcanzar un umbral (glucemia 0,5 gr/lt) para acelerarse rápidamente (glucemia 1-2 gr/lt) y lograr, de modo progresivo, un nivel estable máximo (glucemia 3-4 gr/lt). Es decir, la curva de secreción de la insulina es una función sigmoidal de la concentración de glucosa sanguínea (Loubatieres, 1972)^{395..}. En la primera fase secretagoga sólo se incluye la insulina almacenada, en tanto que la segunda fase está limitada por la cantidad de hormona almacenada en el reservorio mayor, y por la capacidad de síntesis "de novo" cuando persiste la estimulación.

El tiempo de variación de la glucemia también constituye un importante factor, de modo que, la administración de una determinada cantidad de glucosa en 0,3 minutos, va seguida de una secreción máxima y total de insulina, superior al doble de la obtenida cuando se perfunde la misma cantidad en 3 minutos.

La importancia de la respuesta secretora depende igualmente de aportes previos de glucosa y de la secreción basal de las células β , es decir, de su nivel de ajuste. El nivel de ajuste permite predecir la respuesta secretagoga ante un estímulo agudo, que resultará tanto más intensa cuánto más elevado sea el nivel basal.

Todo lo cual, parece indicar que la secreción de insulina depende de "sistemas saturables".

En la actualidad, no se conocen con exactitud los procesos fisiológicos que implica el estímulo secretagogo de insulina a partir de la glucosa (Meyer, 1985). Resulta posible que, la célula β pancreática reconozca las modificaciones de la glucemia, y lo haga a varios hipotéticos niveles: A nivel extracelular, por me-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

diación de señales estereoespecíficas captadas a nivel de la superficie de la membrana celular (glucoreceptores ?). A nivel intracelular, tras su penetración por un teórico transportador de membrana, ya sea por medio de un metabolito de la glucosa - previa su fosforilización a G-6-P -, que aumentando la captación celular de Ca^{++} induciría contracción del sistema microtubular con exocitosis de gránulos secretorios; o bien, por la energía liberada en su catabolismo (vía de Embden-Meyerhoff 90%, vía de Warburg-Dickens-Lipmann 10%) o almacenamiento en forma de ATP. Por último, los islotes de Langerhans están igualmente equipados con un sistema adenilciclase, que si bien la glucosa no precisa para ejercer su efecto secretagogo, resulta potenciadora del mismo.

Tanto los ácidos grasos libres (FFA) como los cuerpos cetónicos, derivados de la oxidación de aquellos, aumentan la liberación de insulina. El mecanismo insulínotropo parece ser por aumento del citrato intracelular que, inhibiría la fosfofructoquinasa y haría aumentar, consecuentemente, la G-6-P (glucosa 6 fosfato) catabolizándose por la vía de las pentosas (vía de Warburg-Dickens-Lipmann). Este efecto insulínotropo, aseguraría una compensación (mecanismo feed-back ?) en los estados cetóticos, al ser la insulina una hormona lipogénica anticetógena.

Las proteínas y los aminoácidos, en particular los esenciales, tienen la propiedad de liberar insulina. La respuesta también presenta un carácter multifásico, siendo viable obtener un efecto sinérgico con el de la glucosa; incluso los a.a. no metabolizables son capaces de ejercer este efecto.

Estos principios inmediatos, proporcionan a la célula β grupos estructurales, incrementan la captación de Ca^{++} por la misma y estimulan la secreción de glucagón, a partir de las células α del páncreas; todo lo cual es permisivo para la liberación de la

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

insulina. Parece existir un mecanismo feed-back entre la glucosa - aminoácidos y la secreción de insulina; los a.a. estimularían la secreción-liberación insulínica, la cual, a su vez, favorece la entrada y metabolización de glucosa-aminoácidos al espacio intracelular, con elevación de la glucógenosíntesis y proteosíntesis. Por ambos mecanismos se disminuyen los niveles sanguíneos de glucosa y a.a., cesando el estímulo secretagogo. Goodner, quiso ver en este servomecanismo de control, un inhibidor del catabolismo proteico exagerado.

El AMP-c estimula la secreción insulínica, al menos, por cuádruple mecanismo: a) Acelerando alguna etapa limitante del metabolismo glicídico en la célula β , requiriendo para ello la presencia de glucosa. b) Favoreciendo el transporte y distribución del ión Ca^{++} en dicha célula. c) Facilitando la polimerización y contractilidad de las proteínas constitutivas del sistema microtubular liberador de insulina. d) Modulando, en su calidad de segundo mensajero, la acción estimulante secretora de ciertas hormonas (ACTH, glucagón...).

En la célula β pancreática, el sistema adenilciclase se encuentra sometido a las mismas influencias enzimáticas que en cualquiera otra célula orgánica, aunque parece ser que, la insulina estimularía la fosfodiesterasa del AMP-c, limitando su propia secreción.

En el individuo normal, la prostaglandina E inhibe la respuesta aguda de la insulina a la glucosa, pero no la generada a través de la arginina; lo que induce a pensar en un efecto específico sobre el reconocimiento de la señal de la glucosa.

Los iones tienen gran relación con los mecanismos de secreción-liberación de la insulina. El ión Ca^{++} es neceario, o permisivo, para todo estímulo secretor; como si se tratara del meca-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nismo "disparador" de la liberación de insulina. A su vez, la glucosa presenta diversas acciones sobre los flujos de calcio, hacia el interior y el exterior, de la célula β pancreática; de modo que, tales acciones bien podrían explicar la secreción bifásica de la hormona. En los minutos que siguen a la elevación de la glucemia, se produce una inhibición del aflujo, hacia el interior de la célula, del ión Ca^{++} por interferencia con la bomba de intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, al mismo tiempo que se moviliza Ca^{++} de los organoides intracelulares hacia el citosol; este enriquecimiento rápido de Ca^{++} citosólico va seguido del primer pico secretor. En un segundo periodo, más tardío y prolongado, la glucosa aumenta la captación de Ca^{++} por los canales del calcio (acción potenciada por el ión K^+), coincidiendo, en el tiempo, con el segundo pico excretor de insulina.

El ión Na^+ incrementa la liberación insulínica inducida por la glucosa, siendo necesario para que el ión Ca^{++} intracelular sea efector del mecanismo liberador insulínico. Al aumentar el ión Na^+ en el espacio intracelular - de la célula pancreática - puede acumularse en la misma el ión Ca^{++} necesario.

La insulina producida por el páncreas atraviesa, en condiciones normales, el hígado por vía portal, extrayéndose entre un 40-54% (gradiente porto-periférico de insulina); allí, ejerce acciones fisiológicas y también es degradada (función insulinostática del hígado). Field²⁰⁶, observó un incremento de la extracción hepática de la insulina ante una sobrecarga de glucosa, con la finalidad de elevar el metabolismo hepático ante el exceso de glúcidos. La acción inactivadora que el hígado ejecuta sobre la hormona, excede con mucho su respuesta metabólica a la misma; a través de la glutatión deshidrogenasa rompe - por reducción - los puentes disulfuro. Hormona y enzima, se encuentran interrelacio-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nadas a través de un servomecanismo de regulación (incremento de la insulinemia aumento de la biosíntesis enzimática).

Una vez en el torrente circulatorio, la insulina alcanza las células "diana" donde desarrollará sus efectos fisiológicos y, también será rápidamente degradada (vida media de aproximadamente 10 minutos). Esta destrucción enzimática de la hormona, va a desempeñar un papel fundamental en el control de su tasa plasmática y en la adaptación a las necesidades metabólicas, por cuanto permite poner fin, de un modo rápido, a la acción insulínica tras el cese de su secreción por el páncreas. En un momento determinado, la insulinemia basal está relacionada con la sensibilidad del organismo a la insulina e influida por los niveles de hormonas antagonistas, que elevan la resistencia tisular a la misma.

El mecanismo de acción de la insulina, a nivel periférico, se inicia con la fijación de la misma a la superficie de la membrana celular, merced a la unión de la molécula hormonal con un número limitado de receptores; unión de características altamente restrictivas (estereoespecificidad, saturabilidad, reversibilidad, alta afinidad, ausencia de uniones covalentes y de alteración química de la molécula). La consecuencia de esta unión hormona-receptor, será la transferencia de una determinada "señal" - a través de la membrana - al interior de la célula, con ulterior inhibición, según parece ser, de la actividad basal de la adenilciclase y estimulación de la actividad de una fosfodiesterasa de membrana. En consecuencia, se producirá una inhibición sobre la acción de aquellas hormonas (ACTH, glucagón, noradrenalina) que actúen estimulando el sistema adenilciclase (Schultz, 1968)⁶⁰²... Además, se ha demostrado que la insulina eleva la concentración intracelular de GMP-c.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Numerosos datos experimentales y clínicos, obtenidos en especies animales y en el hombre - tanto "in vitro" como "in vivo" - han demostrado la existencia de una relación inversa entre los niveles de insulinemia y la funcionalidad de los receptores de membrana; de forma que, dinteles sanguíneos elevados de insulina se acompañan, invariablemente, de una disminución del número de receptores, seguida de su reaparición, cuando se reduce la concentración hormonal.

En líneas generales, puede afirmarse que, gran parte de las acciones fisiológicas de la insulina, las realiza por resultar fundamental en los procesos de transporte de membrana (penetración de glucosa y aminoácidos al espacio intracelular) y por su intervencionismo en una serie de equipos enzimáticos (bien gracias a una acción rápida, estimulante o inhibidora de equipos enzimáticos preexistentes; o debido a una acción lenta, con estimulación de la biosíntesis enzimática). Excepción hecha de la célula hepática, la cerebral y de la retina, que no precisan de la insulina en el proceso de "captación" glucémica.

En la tabla II-17, se compendian las acciones fisiológicas de la insulina.

Los efectos fisiológicos que ejerce la insulina, son numerosos y observables en la práctica totalidad de órganos o tejidos (inclusive timocitos y linfocitos), a excepción del cerebro, las gónadas y los hematíes. Aun cuando se ejerzan, fundamentalmente, a nivel de tejido muscular (incluido miocardio), del tejido adiposo y el hígado.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

EFECTOS FISIOLOGICOS DE LA INSULINA

- Interacciones hormonales
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Estimulación de la glucógenosíntesis
 - b) Inhibición de la glucogenólisis
 - c) Estimulación de la glucólisis
 - d) Inhibición de la gluconeogénesis
- Alteraciones del metabolismo lipídico
 - a) Estimulación de la lipogénesis
 - b) Inhibición de la lipólisis
 - c) Estimulación de la síntesis de ácidos grasos
 - d) Estimulación de la síntesis de triglicéridos
 - e) Estimulación de la síntesis de fosfolípidos
 - f) Inhibición de la cetogénesis
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación de la síntesis proteica
 - b) Inhibición de la proteolisis
- Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico
 - a) Estimulación de captación celular de H_2O
 - b) Estimulación de captación celular de K

Tabla II-17

La insulina, hormona anabolizante por excelencia, presenta múltiples y complejas interrelaciones con los diferentes componentes del sistema endocrinológico. Determinadas hormonas hipofisarias (véase pg. 142) modulan la secreción pancreática de insulina. Esta, a su vez, regula la secreción de otras hormonas (es-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

timulación de la liberación pancreática del glucagón) o interfiere en la acción periférica de hormonas consideradas como catabólicas: Contrarestando los efectos glucógenolíticos y neoglucogénicos de la adrenalina-glucagón. Inhibiendo las actuaciones lipolíticas de la ACTH, STH, TSH, corticoides y glucagón. Minimizando las acciones cetogénicas del glucagón y adrenalina. Reduciendo la proteólisis inducida por los glucocorticoides y la ureogénesis causada por epinefrina-glucagón...

Sobre el metabolismo de los glúcidos, la insulina ejerce acciones variadas y diversas. Estimula el transporte de glucosa a través de la membrana celular del miocito (incluido músculo estriado y cardiaco) y del adipocito, constituyendo este mecanismo un factor limitante de la utilización del monosacárido por estas células. A nivel del hepatocito, la acción insulínica resulta tan esencial como en el tejido muscular o adiposo, pero algo diferente. En el hígado, la entrada de glucosa depende de un sistema transportador dependiente de la hexoquinasa, que no constituye un factor limitante de la utilización glicídica, ni está bajo la influencia de la insulina. Podría decirse, en resumen, que a nivel muscular y graso, la insulina estimula la captación y ulterior metabolización de la glucosa; mientras que, a nivel hepático, solamente facilita la metabolización de la misma.

La insulina, incrementa la síntesis de glucógeno hepático y muscular (glucógenosíntesis), por activación de la glucogenosintetasa D inactiva, que se convierte en glucogenosintetasa I activa; en este efecto insulínico, interviene el sistema vagal y es potenciado por la acetilcolina. Inversamente, la insulina reduce la glucogenólisis, por intensa inhibición de la fosforilasa activa.

La hormona insulínica, favorece la fosforilización de la gluco

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

sa, por medio de la glucoquinasa (enzima no saturable a elevadas concentraciones de glucosa, contrariamente a la hexoquinasa), lo que va a constituir el inicio de los procesos glucolíticos (vía de Embden-Meyerhoff y vía de Warburg-Dickens-Lipmann). Posteriormente, la insulina favorecerá, netamente, la vía degradativa de Embden-Meyerhoff - glucolítica degradativa principal - activando la fosfofructoquinasa (F-6-P—F-1,6-PP) y la piruvicoquinasa (fosfoenolpiruvato—piruvato). Con lo cual, va a fomentar: A nivel hepático, una acomodación metabólica ante grandes sobrecargas de glucosa (función glucostática del hígado). A nivel del tejido muscular, un aporte energético adecuado durante el ejercicio. A nivel del tejido adiposo, la producción de suficientes moléculas de α -glicerofosfato y acetyl-CoA; a partir de este último, serán sintetizados ácidos grasos, que tras su esterificación con el α -glicerofosfato, darán origen a los triglicéridos (forma orgánica de depósito de grasas).

La insulina reduce los procesos de neoglucogénesis, mediante la inhibición de la totalidad de equipos enzimáticos específicos de la misma (glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-difosfatasa, piruvatocarboxilasa, fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa).

Podría resumirse que, la insulina favorece la penetración y utilización intracelular de la glucosa en tejidos periféricos - muscular y adiposo -, a través de su metabolización con fines de aprovechamiento bioenergético: Vía glicolítica de Embden-Meyerhoff, con producción de acetyl-CoA que penetrará en el ciclo de de Krebs, produciendo energía - acumulable en forma de ATP -. Vía de las pentosas de Warburg-Dickens-Lipmann, con la finalidad de producir TPNH, necesario para todos los procesos de biosíntesis.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Sobre el metabolismo de los lípidos, la insulina estimula la biosíntesis de ácidos grasos, aportando los sustratos necesarios (citrato, isocitrato, oxalacetato, piruvato, acetil CoA), los coenzimas precisos (NADPH) y estimulando los equipos enzimáticos específicos. Sustratos y coenzimas, provenientes de la glicolisis degradativa a nivel mitocondrial (véase pg. 153). La posterior esterificación de los ácidos grasos con el α -glicerofosfato, dará origen a los triglicéridos - tanto a nivel hígado como del tejido adiposo -, auténticas moléculas orgánicas acumuladoras de grasa. La hormona insulínica, también facilita la incorporación del P^{32} a los fosfolípidos, es decir, activa su biosíntesis. Igualmente, fomenta la síntesis extramitocondrial de lípidos (activando la citratoliasa). Por todo lo cual, se considera a la insulina, una hormona estimulante de la lipogénesis.

La inhibición, a nivel del adipocito, de la trigliceridolipasa (vía sistema adenilciclase) evita la hidrolización de los triglicéridos con liberación de ácidos grasos, y el paso posterior de estos últimos a la sangre. A otros niveles periféricos, activa el sistema de la lipasa tisular con la finalidad de liberar ácidos grasos (a partir de los triglicéridos), que se incorporarán a los depósitos lipídicos del tejido adiposo. La existencia concomitante de elevadas concentraciones intracelulares de glucosa (favorecidas por la hormona), sustrato energético básico, hace disminuir las necesidades de empleo de los triglicéridos, como fuente de ácidos grasos a utilizar, con fines energéticos, sobre todo por el músculo. Con lo cual, no sólo fomenta la formación de reservas, sino que frena además la utilización de éstas. Ejerciendo uno de los efectos antilipolíticos más potentes, y erigiéndose en el regulador principal del metabolismo del tejido adiposo.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Randle (1963)⁵⁴³ propuso, en base a una hipotética interrelación entre la tasa plasmática de glucosa y los ácidos grasos libres en el plasma (FFA), la existencia de un auténtico ciclo glucosa-ácidos grasos, al que consideró un mecanismo elemental importante en la regulación de la glucemia basal. Criterio difícil de mantener en la actualidad, dado que el efecto antilipolítico de la insulina es independiente de la presencia de glucosa, observándose, ya, con insulinemias inferiores a las necesarias para obtener un efecto sobre la entrada de glucosa a la célula.

La acción antilipolítica intensa de la insulina, la lipogénesis "de novo", la aceleración de los procesos de reesterificación de FFA, la estimulación de la lipoproteinlipasa... traen como consecuencia, que la hormona insulínica haga disminuir la cetogénesis.

Sobre el metabolismo proteico, la insulina estimula la síntesis proteica a nivel hepático, muscular y tejido adiposo. Este efecto depende, por un lado de una aceleración del transporte intracelular de aminoácidos (a.a.), y por otro de una estimulación general en todas las etapas de la biosíntesis proteica; la actuación insulínica parece independiente de toda modificación de las concentraciones del AMP-c.

Además de esta acción anabolizante, la insulina ejerce una acción anticatabólica, por cuanto inhibe la proteólisis. Esta inhibición, hace disminuir la cantidad de a.a. liberados, normalmente, por el músculo (sobre todos alanina y glutamina). Como estos dos aminoácidos son los empleados, de modo preferente, para la neosíntesis de glucosa, el resultado será un decremento de la neoglucogénesis y una reducción accesoria de la ureogénesis.

Sobre el metabolismo hidroelectrolítico, la insulina favorece la entrada de H_2O y K^+ al interior de la célula. Aun cuando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la insulina carece de acción metabólica sobre el riñón, es capaz de estimular, directamente, la reabsorción tubular distal de Na^+ y hacer disminuir la excreción urinaria de Na^+ , K^+ y H_2O .

Por su diversidad, por su intensidad, por su complejidad y por la coherencia perfecta en sus acciones, la insulina va a constituir la hormona de mayor influencia en los procesos anabólicos del organismo. Sin hipérbole, podría afirmarse que, la insulina constituye la más vital de las hormonas, la hormona anabolizante por excelencia.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

EL GLUCAGON

Determinadas elevaciones de los niveles plasmáticos del glucagón, aparentemente relacionadas con el grado de agresividad de un estado de stress, fueron reseñadas en grandes traumatizados (Meguid, 1972)^{434...}, en pacientes quemados (Wilmore, 1974)^{689...} y en procesos infecciosos severos (Rocha, 1973)^{556...}.

Lindsey (1974)^{391...} especifica que los incrementos de la glucagonemia, acontecen durante el transcurso del primer día postoperatorio, no produciéndose alteraciones de esta hormona durante el acto quirúrgico en sí. Giddings (1975)^{241...} estudiando los niveles plasmáticos - pre, intra , postoperatoriamente - de la glucosa, del glucagón inmunoreactivo (IRG), de la insulina inmunoreactiva (IRI), la hormona del crecimiento y del cortisol, en un total de cincuenta pacientes quirúrgicos, no observa una elevación significativa del IRG durante el tiempo que dura la intervención; en cambio, la primera mañana del postoperatorio detecta unos niveles incrementados de IRG, que permanecen en valores superiores a la normalidad durante los seis días siguientes, a pesar de unos dinteles normales de IRI y glucosa. En estudios posteriores (Giddings, 1976)^{242...}, este mismo autor ratifica sus hallazgos, lo que le impele a sugerir que el glucagón no constituye un mediador primario de la respuesta orgánica al stress, mientras que la hiperglucagonemia debe ser considerada una característica privativa del estadio postoperatorio.

Contrariamente a los resultados reseñados en el párrafo anterior, Russell (1975)^{570...} aporta aumentos significativos de los niveles plasmáticos del glucagón durante el acto operatorio, que persisten elevados hasta el cuarto día postoperatorio; lo que demostraría, según el autor, que la hiperglucagonemia es una conse

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cuencia fisiológica de la reacción orgánica frente a la agresión quirúrgica, y que la relación existente entre glucagón-insulina plasmáticos resulta sumamente compleja. En la misma línea de pensamiento, Matsubara (1979)^{*23*} efectúa un completo estudio, clarificador, en gran parte, de las contradicciones existentes entre los diversos autores. Deslinda los diferentes casos clínicos en tres grupos distintos, en base a la patología existente y al tiempo de duración del acto quirúrgico: Grupo I (herniorrafias, fistulectomías...) con un tiempo operatorio igual o inferior a una hora. Grupo II (gastrectomías totales o parciales, hemicolectomías...) con un tiempo operatorio comprendido entre una y tres horas. Grupo III (esofaguectomías, duodenopancreatectomías...) con un tiempo operatorio igual o superior a tres horas. Mientras que en el grupo I no detecta variaciones, ni per ni postoperatorias, de la glucagonemia, en los grupos II y III constata una elevación de los niveles séricos de glucagón, que iniciándose a los 60-90 minutos del comienzo de la intervención, difiere en su evolución ulterior (grupo III nuevo pico secretor hacia las tres horas del comienzo, no constatable en los pacientes del grupo II) presentando ambos grupos en común, un descenso de la glucagonemia al finalizar el acto quirúrgico; durante el periodo postoperatorio inmediato, se produce un nuevo incremento de los niveles plasmáticos de la hormona, con valores máximos a las 24 horas en el grupo III y a las 48 horas en el grupo II, que prevalecen durante una semana aproximadamente.

* Las discrepancias existentes entre los diversos autores, en relación a las variaciones de la glucagonemia durante la intervención quirúrgica, pueden ser atribuibles a diversos facto-

* Opinión personal del doctorando.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

res concomitantes: Estado nutricional previo del paciente candidato a tratamiento quirúrgico. Grado de severidad del traumatismo operatorio. Metodología anéste^sica y fluidoterapia intraopera^utoria (perfusión de soluciones glucosadas...). Variaciones individuales del organismo en su respuesta endocrinometabólica frente al stress (variabilidad en la estimulación del sistema nervio^o vegetativo, variabilidad en los niveles de alanina plasmática...). Todos ellos, factores que desempeñan un gran papel en la liberación del glucagón pancreático.

En la fig. II-19 se representa la evolución de la glucagonemia en relación con la agresión quirúrgica.

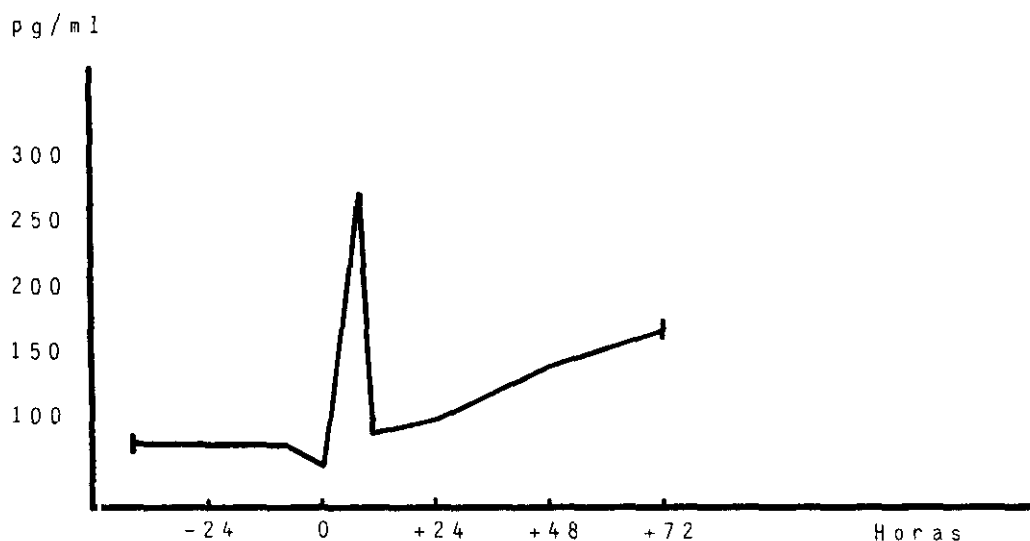


Fig. II-19. Glucagonemia y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El glucagón, hormona de estructura polipeptídica, es sintetizado a nivel del aparato de Golgi de las células α del páncreas endocrino, que constituyen el 20-30% de la población citológica de los islotes de Langerhans. En respuesta a los diversos estímulos secretagogos, los gránulos son excretados a la sangre en un proceso de exocitosis (véase pg. 140), dando origen al glucagón pancreático. De modo paralelo, las células intestinales son capaces de biosintetizar el enteroglucagón.

En la tabla II-18, se compendian los mecanismos reguladores de la secreción del glucagón pancreático.

REGULACION DE LA SECRECION DEL GLUCAGON

<u>ESTIMULACION</u>	<u>INHIBICION</u>
SISTEMA NERVIOSO	
- S. simpático	- S. parasimpático
SISTEMA ENDOCRINO	
- Catecolaminas	- Somatostatina
- Insulina	- Secretina
- Pancreozimina	
METABOLISMO INTERMEDIARIO	
- Hipoglucemia	- Hiperglucemia
- Hiperaminoacidemia	* - Hiperlipoacidemia
* - Hipolipoacidemia	* - Hiperacetonemia
* - Hipocetonemia	

Tabla II-18.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La regulación de la secreción del glucagón se asienta sobre un triple mecanismo: Control por el sistema nervioso vegetativo, control hormonal y control humoral (variaciones de la concentración de diversos substratos).

Al igual que la célula β , la célula α de los islotes de Langerhans, se halla bajo el control del sistema nervioso vegetativo. La estimulación de los nervios simpáticos fomenta la secreción de glucagón; durante la hipoglucemia, el sistema simpático transmite parcialmente esta estimulación. La atropina o la sección troncular completa del nervio vago, tienen el mismo efecto.

Las catecolaminas facilitan la secreción de la hormona por el páncreas aislado y perfundido, incluso en presencia de glucosa a concentraciones inhibitorias. La insulina estimula, de modo indirecto, la secreción del glucagón al producir hipoglucemia e hipolipoacidemia. Mientras que la pancreozimina estimula la secreción de glucagón, la secretina la inhibe; de este modo, el páncreas recibe de las hormonas gastrointestinales información cuantitativa y cualitativa sobre los elementos nutritivos ingeridos.

La concentración de glucosa parece ser uno de los reguladores principales de la secreción del glucagón, estimulada por la hipoglucemia e inhibida por la hiperglucemia; sin embargo, todavía se ignora si este efecto es atribuible, por completo, a una influencia directa de la glucosa o, si se debe a una elevación concomitante de la insulinemia, fruto de la hiperglucemia, o a su descenso a resultas de la hipoglucemia. La administración intravenosa de aminoácidos, en particular los glucogénicos (alanina y arginina), se sigue de una liberación importante de glucagón; no obstante, existen, al respecto, diferencias importantes entre los diferentes aminoácidos. Así, la arginina estimula la liberación de insulina y glucagón, en tanto que la alanina actúa prefe

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

rentemente sobre la excreción del glucagón. Se ha demostrado "in vitro" y en animales, la existencia de un efecto de retrocontrol entre la concentración de ácidos grasos libres y de cuerpos cetónicos por un lado y, la secreción de glucagón por otro. Hecho no comprobado en el organismo humano.

Los efectos fisiológicos del glucagón, a nivel periférico, se realizan a través del sistema AMP-c adenilciclase. La interacción de las moléculas del glucagón, con receptores del mismo situados sobre la membrana plasmática de las células "diana", determina la activación de una adenilciclase de membrana, con elevación resultante del AMP-c intracelular, fenómeno primario en la serie de hechos celulares responsables del efecto biológico. Una proteína reguladora, capaz de fijar el GTP, y el mismo GTP, desempeñarían un papel determinante en el acoplamiento del glucagón con su receptor, y la posterior estimulación de la adenilciclase.

El glucagón, como una de las hormonas reguladoras fundamentales del metabolismo intermediario, tiene como puntos principales de actuación: El hígado (efectos máximos a nivel del área esplácnica), el tejido adiposo y el músculo.

En la tabla II-19, se resumen las acciones biológicas del glucagón.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

E F E C T O S F I S I O L O G I C O S D E L G L U C A G O N

- Interacciones hormonales
- Alteraciones del metabolismo glicídico
 - a) Estimulación de la glucogenólisis
 - b) Estimulación de la gluconeogénesis
- Alteraciones del metabolismo lipídico
 - a) Estimulación de la lipólisis
- Alteraciones del metabolismo proteico
 - a) Estimulación de la proteólisis
- Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico
 - a) Estimulación de excreción celular de K^+
 - b) Estimulación de excreción celular de Ca^{++}
 - c) Estimulación de excreción celular de P
 - d) Estimulación de excreción urinaria de Na^+

Tabla II-19.

El glucagón presenta diversas interacciones con algunos de los componentes del sistema endocrinológico. Una elevación de la glucagonemia, estimula la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y del cortisol, a través de un efecto fundamentalmente indirecto (glucemia-insulinemia). La administración de glucagón incentiva la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal. El glucagón estimula la liberación de insulina, de modo directo activando las fosforilasas de las células β pancreáticas e incrementando la G-6-P, lo que activaría la secreción y libera-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ción de insulina, e indirectamente a través de la hiperglucemia que provoca; contrariamente, produce una inhibición de la hiperinsulinemia inducida por los glúcidos y/o aminoácidos. En líneas generales, los efectos del glucagón resultan antagonistas de las actuaciones insulínicas, a la vez que disminuye la efectividad de la misma a nivel periférico.

Sobre el metabolismo glicídico, merced a la activación de la proteincinasa (sistema AMP-c adenilciclase) se transformará la fosforilasa de su "forma inactiva" a la "forma activa", lo que fomentará la glucogenólisis, fundamentalmente a nivel hepático; a la vez que, por inhibición de la glucogenosintetasa, frena el proceso de glucógenosíntesis. El efecto glucogenolítico del glucagón, no obstante, es efímero perdurando aproximadamente un periodo de diez minutos.

Por otro lado, el AMP-c liberado como consecuencia de la activación de la adenilciclase por el glucagón, estimula toda una serie de hormonas gluconeogénicas, que van a catalizar la formación de glucosa a partir del lactato, piruvato y los aminoácidos. El glucagón favorecerá la entrada de lactato al hepatocito, así como su transformación en glucosa (fomentando el paso de piruvato a fosfoenolpiruvato). Incrementará la disponibilidad de aminoácidos por diversos mecanismos: a) Favoreciendo la entrada de los mismos al hepatocito (mecanismo dependiente del sistema de transporte del sodio), en especial de la alanina. b) Disminuyendo la salida de ciertos aminoácidos (glicina, glutamato, fenilalanina). Potenciando el catabolismo de las proteínas hepáticas. El resultado de todo lo cual, será un aumento de la producción de urea y una mayor utilización de determinados aminoácidos, en tanto que otros abandonarán el hígado sin haber sido metabolizados.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Para que el glucagón (al igual que la adenilciclase) ejerza de modo absoluto estas acciones a nivel hepático, es necesaria la presencia de los glucocorticoides. El efecto gluconeogénico del glucagón, se mantiene durante un periodo aproximado de sesenta minutos.

Sobre el metabolismo lipídico, el glucagón activa - a través de la adenilciclase - la lipasa tisular hormonosensible a nivel de los adipocitos, potenciando la lipólisis y facilitando a la viscera hepática los ácidos grasos libres (FFA) necesarios para una cetogénesis hepática máxima.

Sobre el metabolismo proteico, el glucagón estimula la proteólisis -básicamente a nivel hepático - (véase pg. 164); por el contrario, no parece desempeñar función alguna en la liberación de aminoácidos a partir del músculo estriado.

Sobre el metabolismo hidroelectrolítico, el glucagón favorece la salida del espacio intracelular de potasio, fósforo inorgánico y calcio, ejerciendo una cierta acción natriurética por oposición a los mineralocorticoides. Por intermedio de la calcitonina, cuya secreción estimula, reduce la calcemia y la fosforemia.

Se podría afirmar, a modo de epílogo, que el glucagón controla y regula la liberación de glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos; a su vez, los niveles sanguíneos de estos metabolitos regulan - por mecanismo "feed-back" negativo - la secreción del mismo. Sus efectos fisiológicos se desarrollan más intensamente sobre el área esplácnica - en especial en el hígado -. El glucagón puede ser considerado como la hormona "responsable" de movilizar nutrientes durante el ayuno y el ejercicio; en ambas circunstancias, estimula la glucogenólisis y la neoglucogénesis con la finalidad de mantener adecuados niveles sanguíneos de glu

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cemia, incrementa la lipólisis para proporcionar ácidos grasos libres (FFA) - importantes elementos combustibles - e inhibe la utilización periférica de la glucosa - con lo que asegura, aún más - el dintel glucémico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

LA ALDOSTERONA

La existencia de un estado de hiperaldosteronismo secundario a la intervención quirúrgica, constituyó durante largo tiempo una mera hipótesis antes de poder ser demostrado.

Diversos autores (Pearson 1949^{512...}, Elkinton 1950^{178...}, Mach 1954^{406...}, Llauradó 1955^{403...}), habían evocado su posible actuación en un intento de explicar las modificaciones hidroelectrolíticas y la inversión del cociente Na/K en orina constatadas en el periodo postoperatorio.

En 1952, Moore^{455...} consiguió reproducir experimentalmente en el hombre, las modificaciones metabólicas subsiguientes al acto operatorio. Llauradó (1955) basándose en la administración de aldosterona a diversas dosis, demostró la existencia de una relación lineal entre el logaritmo de las dosis inyectadas y la disminución del denominador del cociente Na/K urinario. Este mismo autor (Llauradó 1957)^{404...}, expone que la situación de hiperaldosteronismo secundario a la intervención no parece tener su origen en la hipersecreción de ACTH exclusivamente. En el transcurso de la misma década, Hayes (1959)^{290...} demuestra que la retención de sodio, en relación con el acto quirúrgico, no está relacionada directamente con el aumento de secreción del cortisol, sino que es debida a una hipersecreción de aldosterona, la cual favorecerá la reabsorción de Na a nivel del túbulo distal del riñón.

Zimmermann, en 1965^{713...}, reseña un aumento de los niveles sanguíneos de aldosterona mediante la cateterización de la vena suprarrenal intraoperatoriamente, ratificando los hallazgos anteriores de Hume (1962)^{316...}. En la misma investigación, Zimmerman demuestra que, tras la agresión quirúrgica, se eleva la eliminación urinaria de aldosterona. En 1967, Gordon^{256...} estima que el

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

aumento de secreción aldosterónica no parece tener su origen en el aumento de las catecolaminas. Y para Cannon (1966)^{85...}, la hiperkaliemia - secundaria a la destrucción celular - constituiría un estímulo más que discutible en la génesis del estado hiperaldosterónico. Kay (1968)^{346...} objetiva que la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal renal, se realiza intercambiando este catión por cualquier catión disponible, a diferencia de la actuación del cortisol, que estimula únicamente el intercambio de sodio por potasio.

En 1972, Robertson^{553...} demuestra la existencia de una acusada elevación de la actividad de renina plasmática (ARP), que con niveles basales de 205 ng% pueden alcanzar valores de hasta 705ng. Por el contrario, Naruse (1971)^{471...} no había detectado la ARP al terada al iniciarse la intervención quirúrgica ni aumentada al finalizar. Scherpereel (1979)^{593...} observa que el incremento de la aldosteronemia sólo resulta significativo el mismo día de la intervención, aunque sus efectos sobre el metabolismo hidroelectrolítico se prolongan durante los días posteriores, como puede observarse en el índice Na/K urinario, que no retorna a sus valores normales hasta el tercer día postoperatorio. Encontrando una correlación cerrada entre los aumentos de la renina, cortisol y aldosterona, pero no entre ésta y los incrementos de la ACTH o las catecolaminas. Durante la misma década, Oyama (1973)^{499...} y Hackl (1975)^{269...} habían demostrado elevaciones de la tasa de al dosteronemia y de la ARP inducidas por la administración de cier tos agentes anestésicos.

Desde un punto de vista fisiopatológico estricto, el hiper aldosteronismo asociado al acto quirúrgico puede ser el resultado de dos procesos complementarios: a) Aumento de su secreción en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. b) Disminución

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de su depuración metabólica por el hígado, de su utilización periférica o de su excreción renal. En el mecanismo íntimo de este estado hiperaldosterónico van a intervenir dos factores determinantes esenciales, probablemente imbricados, uno de índole hemodinámico y el otro de carácter metabólico.

Entre los factores hemodinámicos, deben ser considerados: Una disminución del volumen sanguíneo circulante (volumen circulante eficaz), un descenso de la presión arterial o alteraciones del flujo sanguíneo renal. Todos ellos, circunstancias fisiopatológicas consecuentes e inherentes a la intervención quirúrgica. La existencia de hemorragias, plasmorragias, linforreas, acumulaciones parasitarias en "terceros espacios", volumen sanguíneo secuestrado en órganos resecados, vasodilatación... determinarán decrementos de la volemia y de la presión arterial. La perfusión sanguínea renal se altera notablemente durante el acto quirúrgico (Gullick 1960^{267...}, Lindsay 1965^{389...}, Cohn 1967^{110...}, Eng 1971^{181...}) en parte debido a los agentes anestésicos inhalatorios (Mazze 1963^{424...}, Papper 1964^{505...}, Deutsch 1969^{157...}, Scherpereel 1976^{592...}), como se comentará ulteriormente. La totalidad de los factores mencionados van a presentar una característica común, estimular la producción-liberación de renina a nivel de la zona endocrina glomerular de Goormaghtigh.

Algunos otros factores de naturaleza hemodinámica, parecen desempeñar un nimio papel en la génesis del hiperaldosteronismo secundario a la intervención quirúrgica. Sería el caso de los receptores volumétricos a nivel de la aurícula derecha, con una actividad secretoria inversa al grado de repleción atrial; el estímulo aferente - vía vagal - induciría secreción aldosterónica a través del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, pero la ACTH - mensajero final - presenta escasa actividad como estimulante de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la zona glomerular del córtex adrenal (Llauradó 1957)^{404...}, llevando a cabo su actuación, tal vez de modo indirecto, por medio de un efecto vascular renal.

Entre los factores metabólicos, los conceptos fisiopatológicos no se encuentran, en el momento actual, tan clarificados: La teoría de Farrell (1960) sobre el supuesto control diencefálico (órgano subcomisural) de la secreción de aldosterona - merced a la producción pineal de la hormona glomérulotropina (GTH) - no pudo ser ratificada posteriormente en el ser humano. La hipersecreción de ACTH y catecolaminas, parece presentar una influencia escasamente notable (Llauradó 1957^{404...}, Gordon 1967^{256...}). La hiperkaliemia (?) secundaria a la lisis celular resulta discutible (Cannon 1966)^{85...}. La hiponatremia dilucional, secundaria a la hipersecreción de ADH (véase pg. 90), va a constituir el factor metabólico esencial en la situación de hiperaldosteronismo reaccional (Balibrea 1975)^{29...}.

En las figuras II-20 y II-21, se representa gráficamente la variación de los dinteles de aldosterona plasmática y de la actividad de renina plasmática (ARP), en relación con la agresión quirúrgica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

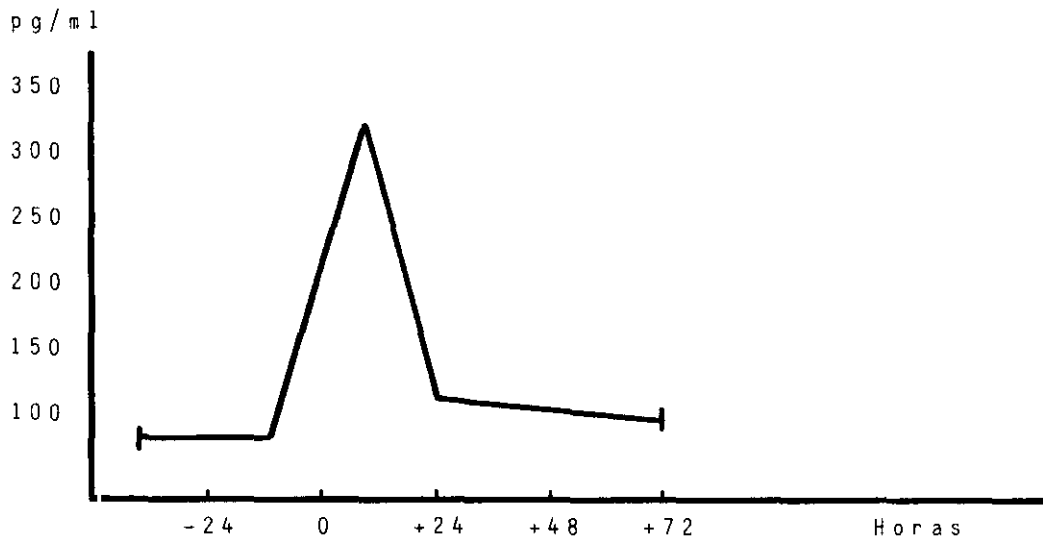


Fig. II-20. Aldosteronemia y agresión quirúrgica

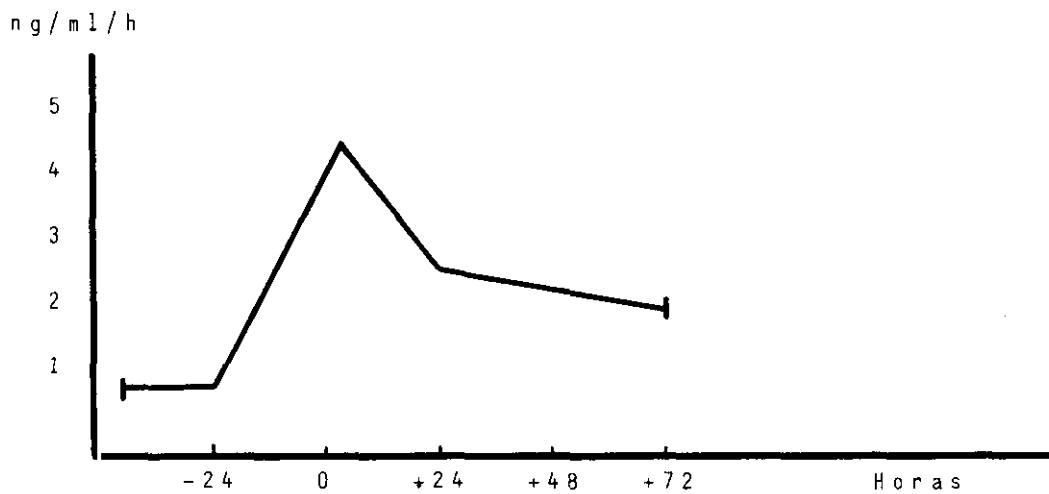


Fig. II-21. Niveles séricos de renina y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La aldosterona va a erigirse, por su potencialidad, en el máximo representante de las hormonas corticoideas dotadas de una capacidad de control sobre el metabolismo hidroelectrolítico (mineralocorticoides). De forma que, en el individuo normal, sólo la aldosterona desempeña una funcionalidad en la regulación del balance del sodio.

Al igual que la totalidad de los esteroides corticosuprarrenales, su biosíntesis parte del colesterol (Colesterol - Δ^5 Pregnenolona - Progesterona - DOCA - Corticosterona (B) - Aldosterona). Mientras que la corticosterona (B) se sintetiza tanto en la zona fascicular como en la glomerular, la aldosterona - y su inmediato precursor 18-OH-DOCA - se sintetizan exclusivamente en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Se han propuesto dos vías alternativas en la biosíntesis de la aldosterona, que pasarían por la síntesis - en primer lugar - de 18-OH-DOCA y posteriormente de 18-OH-corticosterona, o por la formación de un intermediario precursor de la 18-OH- corticosterona y también de la aldosterona. Aunque para algunos investigadores, la corticosterona no sería paso obligado en el desarrollo de la biosíntesis aldosterónica.

La regulación de la secreción de aldosterona resulta relativamente compleja, al tratarse de, prácticamente, la única hormona con que cuenta el organismo para la retención de sal y por ende de agua (en frase metafórica de Achard..."el agua sigue a la sal, como la sombra al cuerpo"...), con la finalidad de manten^{er} constantes los volúmenes extracelulares, en particular el volumen plasmático y la presión arterial. De esta hormona va a depender la constancia del volumen circulante eficaz, entendiendo como tal "la masa de sangre indispensable para la perfusión de los grandes parénquimas (cerebro, hígado, riñones), en contrapo-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

sición al volumen sanguíneo relativamente estancado, o retenido, en determinados territorios orgánicos.

En la tabla II-20, se resumen los mecanismos reguladores de la secreción de la aldosterona.

REGULACION DE LA SECRECION DE LA ALDOSTERONA

<u>ESTIMULACION</u>		<u>INHIBICION</u>
	SISTEMA NERVIOSO	
- Diencefalo		
- S. parasimpático		
	SISTEMA ENDOCRINO	
- ACTH		
- Angiotensinas		
	METABOLISMO ELECTROLITICO	
- Depleción de Na corporal		- Depleción de K
- Hiperkaliemia		- Hipokaliemia

Tabla II-20.

La estimulación diencefálica, ocasionada por ciertos estados emocionales, produciría la secreción - a partir de la glándula pineal - de una hipotética glomerulotropina (GTH), capaz de estimular la zona glomerular del córtex adrenal, que incitaría la secreción aldosterona (Farrell 1960)¹⁹⁸. El control del sistema nervioso parasimpático, sobre la secreción de aldosterona,

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

derivaría de la hipotética existencia de barorreceptores, destinados a registrar variaciones del volumen intravascular, localizados en la aurícula derecha y las arterias carótidas, cuyos impulsos aferentes serían vehiculizados por vía vagal; teoría que ha quedado relegada a mera invocación.

La hormona adrenocorticotropa (ACTH) que, en un principio, se dudó de su actividad sobre la síntesis de aldosterona (Daily 1958^{146..}, Jessiman 1959^{329..}), ulteriormente quedó plenamente demostrado (Lieberman 1960^{388..}, Ross 1960^{562..}) su efecto en la regulación de la secreción aldosterónica, ratificando las hipótesis de Llauradó (1955)^{403..} y de Singer (1955)^{621..}. La ACTH presenta una estimulación más precoz e intensa que la que tiene sobre el cortisol, desapareciendo una hora después de ser administrada i.m.; aún no se ha dilucidado, por completo, la razón del carácter transitorio de este efecto.

La angiotensina representa el estímulo más importante de la biosíntesis de aldosterona. Su acción, al igual que la de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y el potasio, se ejerce en una etapa precoz del proceso bioquímico, al mismo tiempo que el paso de colesterol a Δ^5 - pregnenolona. Un descenso del volumen medio plasmático de perfusión renal, va a determinar la producción de renina, a nivel de la zona endocrina de Goormaghtigh o zona X de Howard-Miller (constituida por la mácula densa y las células yuxtaglomerulares). La renina catalizará la conversión del angiotensinógeno plasmático (α_2 -globulina) sintetizado a nivel hepático, en angiotensina I, la cual, al cabo de unos segundos de su formación y merced a la actuación del enzima de conversión, dará lugar a la angiotensina II. La angiotensina II, a pesar de una vida media muy breve (alrededor de un minuto), va a ser capaz de ejercer diversos e intensos efectos fisiológicos: Al actuar so-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

bre las fibras musculares lisas de las arteriolas, provocará una intensa vasoconstricción (se le considera uno de los agentes hipertensores más potentes del organismo). Además de esta acción a nivel vascular, la angiotensina II ejerce efectos sobre el SNC (acción dipsógena), favorece la liberación de la ADH, estimula la liberación de catecolaminas a partir del sistema nervioso vegetativo - actuando a nivel del sistema nervioso central, de los ganglios simpáticos y de las terminaciones nerviosas postganglionares -, provoca antinatriuresis - al actuar directamente sobre los cambios tubulares del sodio -, aumenta la fuerza contráctil del corazón y estimula la biosíntesis-secreción de la aldosterona.

Aun cuando en la especie humana la concentración plasmática de sodio (natremia), no parece desempeñar papel estimulante alguno sobre la secreción de aldosterona, sí tiene importancia el balance global del sodio. Al desconocerse el mecanismo íntimo de esta relación fisiológica, han sido sugeridas diversas explicaciones al efecto: La deficiencia de sodio, provocaría retención de potasio (principio de isoneutralidad), aumentándose la secreción aldosterónica... La disminución en la concentración de sodio, estimularía la hipófisis anterior con liberación del factor hipofisario no identificado (no ACTH), que actuando sobre las glándulas suprarrenales provocaría liberación de aldosterona (McCaa 1974)⁴²⁵... La disminución del ión sodio causaría un decremento del volumen del líquido extracelular, de la volemia y de la presión arterial; circunstancias fisiopatológicas que determinarían, por un lado aumento de la síntesis de angiotensina, y por otro, hipotéticos reflejos que incrementarían la secreción aldosterónica, bien a través de la hipófisis o a través de neurosecreciones procedentes de regiones basales del cerebro... En

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

opinión de Ganong (1969), la disminución del sodio corporal total debería ser al menos de 20 mEq/lt, para que realmente tuviese influencia sobre la regulación de la secreción aldosterónica.

El potasio constituye, tanto "in vitro" como "in vivo", un potente estímulo para la secreción de aldosterona, ejerciendo un efecto directo precoz sobre su biosíntesis en la zona glomerular no desarrollando acción alguna sobre la esteroidogénesis en la zona fascicular. La zona glomerular del córtex adrenal parece su mamente sensible a mínimas variaciones de la kaliemia o a la relación entre el potasio extra e intracelular. El mecanismo de actuación parece resultar doble: Por una parte, acción directa de la hiperkaliemia sobre la capa glomerular (mecanismo de retroalimentación), aunque se desconozca su mecanismo de actuación intracelular; por otra, mediante el descenso del sodio corporal que conlleva todo aumento del potasio. Ganong (1969)²³² sostiene que el incremento del potasio debe ser superior a 1 mEq/lt para que se produzca un estímulo del córtex adrenal.

De modo recíproco, una hipokaliemia o una depleción de potasio inhiben la biosíntesis de aldosterona, y contrariamente, estimula la secreción de renina (una sobrecarga crónica de K, la inhibe). El ión potasio ejerce un efecto inverso sobre la renina y la aldosterona, lo que explicaría ciertas observaciones realizadas sobre variaciones, en sentido opuesto, de la renina y la aldosterona.

Por último, es preciso reseñar la existencia de una regulación pasiva de la concentración plasmática de aldosterona, en relación con las modificaciones de su depuración metabólica inducidas por sus efectos sobre el volumen circulante y, en consecuencia, sobre el retorno venoso y el gasto cardiaco; el resultado será una elevación del flujo sanguíneo hepático, con mayor cata-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

bolismo de la aldosterona y descenso de la aldosteronemia; inversamente, una reducción del volumen circulante dará lugar a un incremento de la concentración plasmática de la aldosterona.

Una vez segregada, la aldosterona circula por el plasma, a diferencia de los restantes esteroides, principalmente en forma libre (unida a hematíes, a la albúmina y a la transcortina), lo que explicaría un superior volumen de distribución y metabolismo mucho más rápido que el cortisol.

Los efectos fisiológicos de la aldosterona a nivel periférico, son el resultado de un mecanismo íntimo de acción, profundamente estudiado y que comprende varias etapas: Tras su penetración en el espacio intracelular, la hormona se une a un receptor citosólico de elevada especificidad; el complejo así formado, es transferido hasta el núcleo donde se une a la cromatina, lo que va a provocar una desrepresión de la síntesis proteica - actuando a nivel pre o posttranscripcional -, una de las proteínas neosintetizadas es la conocida como "proteína inducida por la aldosterona" o AIP, siendo la responsable de estimular la reabsorción del sodio.

Se han propuesto tres teorías para explicar el mecanismo de acción de la AIP sobre el transporte del sodio: a) Merced a la activación de una permeasa, que facilitaría la entrada del catión Na^+ por su porción apical. b) La denominada teoría metabólica, que sostiene un estado de metabolismo mitocondrial estimulado por la AIP, lo que induciría un aumento en la formación de ATP, que serviría de substrato a la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, asimilable a la bomba de sodio existente en la membrana basal de las células tubulares. c) Por último, el tercer modelo supone bien la intervención directa de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, bien la formación de nuevas bombas de Na o su paso de un estado quiescente a otro funcional.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la tabla II-21 se compendian los efectos fisiológicos de la aldosterona.

E F E C T O S F I S I O L O G I C O S D E L A A L D O S T E R O N A

- Interacciones hormonales
- Alteraciones hemodinámicas
 - a) Cardiacas
 - b) Vasculares
- Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico
 - a) Estimulación de la reabsorción de Na^+
 - b) Estimulación de la reabsorción de H_2O
 - c) Estimulación de la excreción de K^+
 - d) Estimulación de la excreción de H^+

Tabla II-21.

Las interrelaciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona con el resto de las hormonas son complejas y numerosas. La angiotensina II estimula la secreción de ADH y de catecolaminas (véase pg. 175). Existen relaciones, particularmente estrechas, entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona por un lado, y el sistema calicreína-cininas-prostaglandinas renales por otro; ambos presentan un esquema estructural muy similar, mientras que el primero da origen a la secreción de la aldosterona, el segundo libera, como producto final, la calidina (lisilbradikina) activa sobre los vasos sanguíneos, en los que provoca va

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

sodilatación. La regulación y distribución del flujo sanguíneo intrarrenal, junto a la modulación del transporte tubular de sodio y de agua, parecen ser el resultado de una estrecha interrelación fisiológica entre los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y calicreína-cininas-prostaglandinas renales.

El sistema calicreína-cininas estimula la biosíntesis medular de las prostaglandinas E_2 y $F_{2\alpha}$, e inversamente, las prostaglandinas E inducen la liberación de calicreína. La angiotensina II favorece la biosíntesis de las prostaglandinas renales y, tal vez, también la de calicreína. De modo recíproco, las prostaglandinas - o la administración de su precursor el ácido araquidónico - favorecen la liberación de renina y, de este modo, la globalidad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La aldosterona estimula, a su vez, la síntesis y secreción de calicreína, a la que se considera una de las proteínas inducidas por la aldosterona (véase pg. 177). Por último, recientemente se ha demostrado que la calicreína urinaria es responsable de la conversión de prorrenina (precursor inactivo) en renina activa. Así pues, resulta evidente la existencia de diversas vías recíprocas de estimulación entre ambos sistemas.

El incremento del volumen del líquido extracelular inducido por la aldosterona (ver pg. 180), supondrá un aumento moderado de la porción plasmática de la sangre - componente del líquido extracelular - y, por ende del retorno venoso (precarga) que elevará el gasto cardiaco; lo que unido a una vasoconstricción arteriolar (véase pg. 175) abocará, invariablemente, en una hipertensión arterial, fugaz o persistente.

La aldosterona, máximo representante de los mineralocorticoides, es la hormona responsable del mantenimiento de la homeostasis del sodio y del potasio. Las células "diana" o efectoras

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

serán, eminentemente, los epitelios del túbulo renal distal, pero también, los de las glándulas salivales, sudoríparas y del intestino grueso (colon). La reabsorción del ión Na^+ inducida por la aldosterona en estas células, se produce con intercambio, principalmente, de K^+ y, en menor proporción de H^+ (principio de isoneutralidad); aunque ante un déficit de ambos iones, puede intercambiar el Na^+ por cualquier catión disponible (Kay 1968)^{3 4 6 ...}. La retención de Na^+ y la excreción de K^+ no se producen de un modo simultáneo, como puede inferirse de: Posibilidad de bloquear selectivamente las diferentes repercusiones secundarias a la inyección de aldosterona, en animales, según su sexo o la presencia/ausencia de glándulas suprarrenales. Mientras que el efecto sobre la reabsorción del ión Na^+ no persiste más allá de 3-5 días, pasados los cuales la excreción de sodio recupera los niveles previos, la excreción anómala del ión K^+ perdura; este fenómeno de escape, es debido a una compensación renal y, no se observa en las restantes glándulas sobre las que actúa la aldosterona, explicándose en base a una serie de cambios hemodinámicos renales, secundarios a la retención hidrosalina, o por la aparición de una hormona natriurética, que aún no ha sido posible aislar.

La elevación del ión Na^+ y de diversos aniones (Cl^- , CO_3H^-), para mantener la electroneutralidad, en los espacios extracelulares producirá un aumento de la presión osmótica en los mismos, lo que conllevará una mayor reabsorción de agua (... el agua sigue a la sal ...) en un intento de mantener la isotonicidad de los líquidos orgánicos. A su vez, el intercambio del ión Na^+ por iones K^+ y H^+ , a nivel del túbulo renal, con pérdida de los dos últimos cationes, conducirá a un estado de alcalosis metabólica e hipokaliemia de los líquidos extracelulares.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

2.2.C Interrelaciones endocrinológicas

La teleología de semejante respuesta neuroendocrina singular, tanto en su amplitud como en su intensidad, radicará en el mantenimiento del metabolismo energético, así como en la inalterabilidad de la composición celular; objetivos prioritarios de la respuesta general inespecífica del organismo frente a la agresión física (véase pg. 47).

- En su aspecto energético, frente a los efectos fisiológicos de la insulina -hormona anabolizante por excelencia-, se situarán los efectos fisiológicos de las hormonas netamente catabolizantes o contrareguladoras (catecolaminas, glucocorticoides y glucagón); mientras que, otros componentes del espectro endocrinológico ocuparán posiciones intermedias (hormona del crecimiento) o ejercerán funciones moduladoras (hormonas tiroideas).

Resulta imprescindible tener presente que, las acciones de las diversas hormonas contrareguladoras (adrenalina-cortisol-glucagón) sobre el metabolismo intermediario, pueden ejercitarse de un modo conjunto y sinérgico, estimulando la producción hepática de glucosa, a la vez que disminuyen su utilización periférica. Esta observación, destacaría la importancia de la elevación combinada de dichas hormonas en el estadio postagresional, si bien, no se han podido ratificar plenamente los efectos sinergistas de los incrementos transitorios del cortisol y el glucagón, en individuos sanos, con respecto al metabolismo glicídico (Pernet 1982)
516..

Se debe a Unger (1971, 1977)^{658~659} la teoría "del control bi-hormonal de las fuentes de energía", según la cual, existiría un control, estrechamente acoplado, de las secreciones de la insulina y el glucagón, hormonas que desarrollan efectos fisiológicos diametralmente opuestos (véase pgs. 151 y 163); constituyéndose los

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

islotes pancreáticos de Langerhans en auténticas unidades funcionales.

Las variaciones de la relación entre las secreciones de la insulina y el glucagón (índice I/G), permitirían que el organismo modulase su metabolismo intermediario, en función de la disposición o carencia de una fuente externa de substratos energéticos. A raíz de un aporte extrínseco de glúcidos, la secreción de insulina experimentaría una estimulación intensa, en tanto que la de glucagón sería inhibida (índice I/G > 15); la respuesta metabólica resultaría netamente anabólica y, permitiría el almacenamiento de glucosa - en forma de glucagón -, así como la preservación de los depósitos preexistentes de dicho glícido, y de los de grasas y de proteínas. Tras una noche de ayuno (véase pg. 54), en el sujeto normal, el índice I/G = 3; si se garantiza un aporte suficiente de calorías, con un régimen bajo en glúcidos, la relación I/G se estabilizaría en torno a un valor de 1,6. Por el contrario, en caso de ayuno total superior a 48 horas o de ejercicio muscular extremo, la relación I/G sería inferior a la unidad.

Así pues, parecería como si la relación I/G disminuyera, tanto más, cuanto antes se hicieran sentir las necesidades de glucosa y de otras fuentes endógenas de energía. En principio, el descenso del índice I/G, se debería más a la elevación de la glucagonemia (denominador), que a la disminución de la insulinemia (numerador).

Basados en los conceptos de Unger, diversos autores llegaron a considerar que, las variaciones del índice I/G reflejarían no sólo el estado nutricional, sino también el signo metabólico correspondiente: Las elevaciones del cociente, o más específicamente del numerador (I), serían signo de anabolismo; mientras que las disminuciones del índice I/G, tanto por disminuciones del nu

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

merador (I) o por aumentos del denominador (G), indicarian un estado catabólico.

Aun cuando determinados autores (Lindsey 1973)^{90...}, estudiaron las variaciones del índice I/G en relación con la agresión física, traumatismos graves, no pudieron obtener datos significativos sobre la representatividad de dicho índice en la fase postagresiva inmediata. Lo cual no tendría nada de extraño, dado que sería preciso tener presentes los efectos combinados del incremento de las tasas de las diferentes hormonas contrareguladoras (glucagón, glucocorticoides y catecolaminas) (véase pg. 181), no contrarrestados por una elevación compensadora de los dinteles insulínicos, lo que conduciría irremisiblemente a una liberación incontrolada de las reservas de la totalidad de los substratos energéticos del organismo.

En tal sentido, ya Carlo en 1974^{90...}, propuso el cociente entre la insulina y el glucagón-glucocorticoides-catecolaminas, índice I/G+GC+C, como más representativo de las fases de agresión y postagresivas; frente al índice I/G, característico de la situación de ayuno. Según dicho autor (Carlo 1974), el índice I/G+GC+C constituiría un buen reflejo de la situación metabólica inherente al estado de agresión, a pesar de no compendiarse en el mismo ni la hormona del crecimiento (de efectos mixtos) ni las hormonas tiroideas (de efectos moduladores) (véase pg. 181).

Aunque resulte evidente que, en la práctica quirúrgica, no puede existir una absoluta distribución entre supuestas fases evolutivas del índice I/G+GC+C, máxime cuando la enfermedad de base - subsidiaria del tratamiento quirúrgico - puede interferir "per se" tal relación, es afirmable que las hormonas implicadas en dicho coeficiente, son aquellas que parecen particularmente importantes durante la agresión quirúrgica, si bien, tanto la hormona

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

del crecimiento como las hormonas tiroideas no deben ser relegadas al olvido, aunque es posible que sus variaciones sean controladas, en mayor o menor proporción, por los substratos metabólicos liberados por la actuación de las hormonas contempladas en el coeficiente $I/G+GC+C$.

Ante una actuación quirúrgica programada, el periodo preoperatorio (fase -1) puede comportar una fase de restricción nutricional, más o menos prolongada e intensa, a la que pueden adicionarse factores estresantes (véase pgs. 54-51); no obstante, en un intento de simplificación e ilustrativo, se puede considerar que el índice I/G tipificaría, en cierto modo modélico, tal situación. La pretensión de reducir las sutiles del organismo humano al empleo de una fórmula matemática, tiene como única excusa un afán de clarificar conceptos. La Biología exige matizaciones, la hipotética relación matemática, entre hormonas de diferentes signos metabólicos, lógicamente deberá variar - según las diversas situaciones orgánicas y su devenir fisiopatológico -.

En el supuesto hipotético, de un paciente que va a ser sometido a una intervención quirúrgica programada, se podrían distinguir cuatro fases evolutivas, en base a las relaciones "matemáticas" entre la hormona anabolizante por excelencia (insulina) y las hormonas netamente catabolizantes (glucagón-glucocorticoides -catecolaminas), según Carlo (1974):

- Fase (-1) Sería la situación del paciente en el periodo preoperatorio, cursando con ayuno y, posiblemente, discreto grado de stress. El balance metabólico seguiría la relación I/G .
- Fase (+1) Correspondería a la situación postagresiva inmediata (24-48 horas), la elevación de glucocorticoides y catecolaminas potenciaría los efectos

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

catabólicos ya iniciados en la fase (-1), tomando todo su significado el cociente $I/G+GC+C$.

- Fase (+2) Representativa de la fase postagresiva mediata, correspondiente al 3º-5º días postoperatorios, en una intervención quirúrgica exenta de complicaciones. Las hormonas específicas de la situación estresante, disminuirían de modo paulatino, alcanzando niveles dentro de la normalidad. Por lo que el índice I/G constituiría, nuevamente, un parámetro válido, aunque el predominio del denominador, impondría una tendencia hacia un metabolismo de signo negativo (catabolismo).
- Fase (+3) Situación de postagresión tardía o de larga evolución. En ausencia de factores estresantes, junto a un aporte calórico-nitrogenado adecuado, se instauraría una situación pareja a la fase del tipo (+2), pero con variación de su signo metabólico, de carácter positivo (anabolismo), por lo que podría denominarse fase (+3).
- Fase (+4) Una situación de agresión intensa y/o prolongada, o de mala evolución de una fase (+2), con soporte nutricional inadecuado, también mantendría vigente el cociente I/G . En tales circunstancias, resulta manifiesto el cambio de las fuentes energéticas, con predominio de los ácidos grasos libres (FFA), disminución de los enzimas del metabolismo glicídico (hexoquinasas...), mientras que las pérdidas nitrogenadas tienden hacia su estabilización.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la Fig.II-22, se representa el modelo de la evolución paralela de los signos metabólicos y de las variaciones hormonales (Carlo 1974)^{90...}. La curva corresponde a las oscilaciones de la fase pre-agresión (fase -1), y en las fases post-agresión, tal y como se comenta en párrafos anteriores.

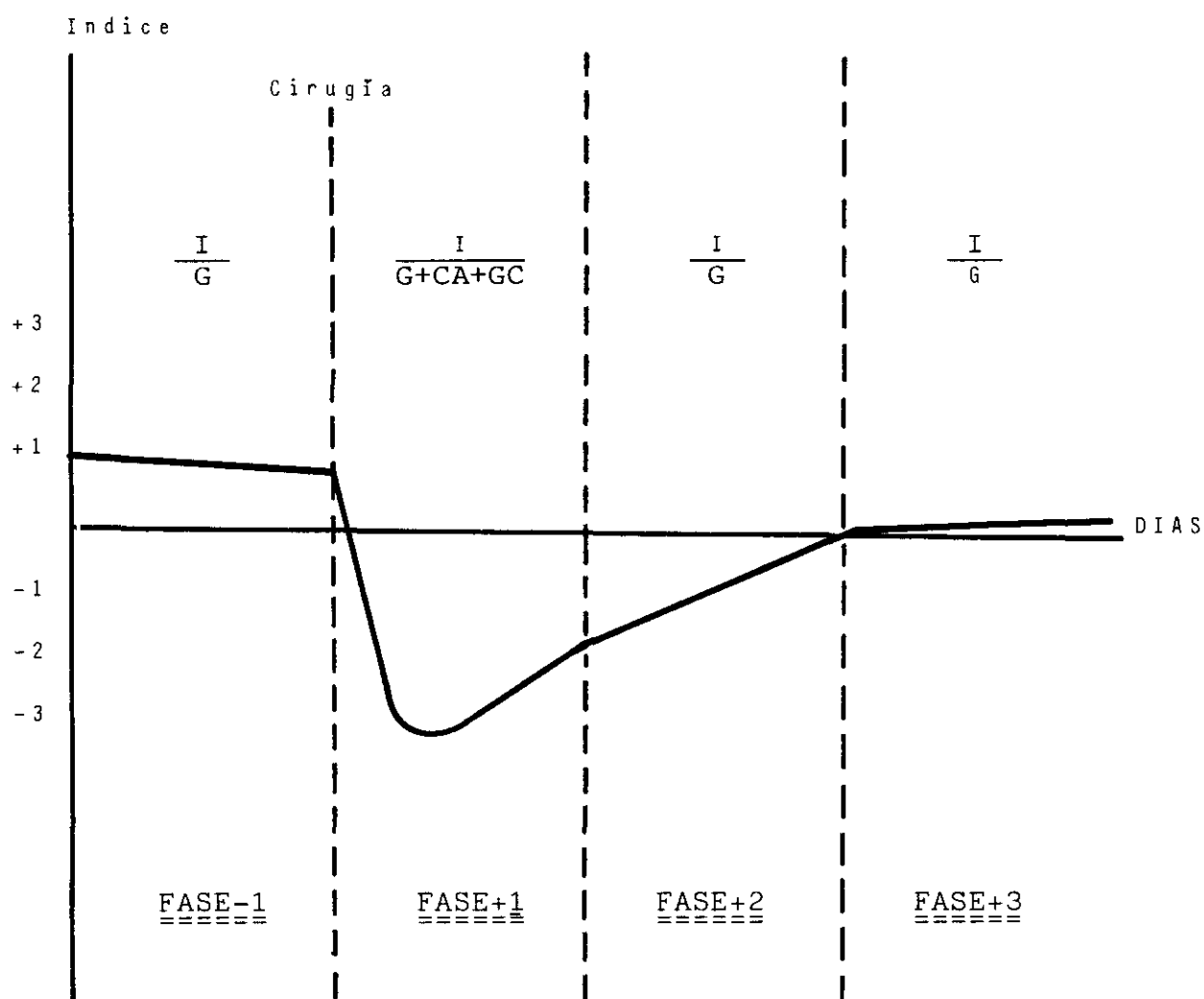


Fig. II-22. Índice hormonal y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La situación tipo (-1) fué tratada ampliamente con anterioridad (véase pg. 54), y no presenta complicaciones, en cuanto a soporte nutricional se refiere.

La fase (+1) implica mayor complejidad, en cuanto a un tratamiento nutricional se refiere. Precisaré un aporte calórico-nitrogenado muy superior a las necesidades "normales", para lograr una respuesta anabólica; en esta fase, puede presentarse un periodo de inercia, en el cual, la respuesta positiva (anabólica), se demora. En esta fase, el aporte de glúcidos resulta imprescindible, debiendo representar una fracción importante para lograr cambiar I (insulina) y G (glucagón) positivamente. Un aporte exclusivo de aminoácidos (a.a.), sólo inducirá una mayor neoglucogénesis y un catabolismo incrementado; en efecto, la ausencia de reservas glicídicas facilita el aumento de G (glucagón), sin respuesta insulínica concomitante. De modo paralelo, los lípidos no deben ser administrados como único sustrato energético, pero sí en adecuada proporción con los glúcidos y los aminoácidos (a.a.); su uso indiscriminado en situaciones de gran actividad lipolítica, debe realizarse con precauciones. Resumiendo, en esta fase, el aporte calórico y de insulina exógena (I) pueden mejorar el signo metabólico, a ello puede contribuir la inducción de una depresión farmacológica de la secreción aumentada de GC y C, lo que tendería a acortar la duración de la fase de inercia, comentada con anterioridad.

La fase (+2) muestra la disminución progresiva de la influencia de GC y C, con un retorno paulatino hacia una respuesta de I y G más "normal", frente al aporte de sustratos. Sin embargo, prosigue durante cierto tiempo el estado de insulino-resistencia.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Aun cuando estos modelos "matemáticos", de comportamiento hormonal, se encuentran en una fase de iniciación, su estudio permitiría una mejor comprensión del origen de ciertos fenómenos metabólicos, observables en la clínica cotidiana:

- a) En principio, solamente la insulina (I) y el glucagón (G) pueden resultar directamente influenciados por medidas nutricionales, que entrañarían un aumento de sus niveles tendente hacia valores más fisiológicos del índice I/G (Unger 1971)^{658...}.
- b) Las catecolaminas (C) y los glucocorticoides (GC), a pesar de niveles elevados, no manifiestan una sensibilidad semejante a las mismas medidas nutricionales.
- c) Las hormonas que figuran en el denominador (G+GC+C), presentan, todas ellas, una acción antiinsulínica y, por lo tanto antianabolizante.
- d) Existe un efecto de potenciación, o una facilitación de acción, entre las hormonas del denominador (G+GC+C); en contraste con las acciones individualizadas de cada una de ellas (Fuller 1973^{230...}, Lindsey 1973^{390...}).
- e) La neoglucogénesis, así como el catabolismo nitrogenado, aumentan con la elevación de las hormonas del denominador (G+GC+C) durante el stress, o en definitiva, por los factores responsables de este incremento.

Fundamentándose en tales premisas, resultarían más comprensibles:

- El estado pseudodiabético, con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, que se presenta durante el acto quirúrgico.
- El papel esencial de la insulina, tanto endógena como

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

exógena, en el logro de un balance nitrogenado positivo.

- La importancia de administrar los estimulantes fisiológicos de la secreción insulínica, tales como los aminoácidos y la glucosa, siendo, por otra parte, esta última imprescindible para el correcto aprovechamiento energético de los lípidos.
- Las dificultades para lograr un balance nitrogenado positivo en el transcurso de la fase (+1), aún con un aporte de nutrientes que serían suficientes durante la fase (+2) lo que justificaría, en cierto modo, la elevación de la dosificación calórico-nitrogenada.
- La importancia del estado nutricional preoperatorio, intentando lograr una óptima relación I/G, que constituyendo el testimonio de un buen equilibrio nutricional, constataría las ventajas clínicas durante el periodo postoperatorio.
- El interés que, puede representar para el anabolismo, al margen de las medidas nutricionales indispensables, el control farmacológico de los factores de liberación de catecolaminas (C) y glucocorticoides (GC), tal y como desencadenar la neuroleptoanalgesia.

(Carlo 1974)^{90...}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- En su aspecto de la inalterabilidad de la composición celular, la respuesta metabólica a la intervención quirúrgica tenderá a la conservación de agua y sal, en un intento de mantener la constancia del medio interno (Claude Bernard 1878), desplegando para ello, toda una serie de mecanismos homeostásicos básicos.

En esencia, el organismo humano puede ser considerado como una disolución, con un solvente universal - el agua - y diversos solutos: Electrolitos (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , CO_3H^- ...), Cristaloideos (glucosa, urea, creatinina...), Coloides (albúmina, proteínas séricas...). Como tal, deberá seguir las leyes físicoquímicas de las soluciones ionizadas, es decir, el balance de masas (equilibrio de masas), la electroneutralidad (equilibrio eléctrico) y la constancia de la disociación iónica del agua.

Los diversos compartimentos orgánicos, entre los que se distribuyen los componentes de la "disolución orgánica", se encuentran sometidos a una presión osmótica que, constituye un parámetro biológico inalterable, incluso con jerarquía superior a la volemia y el pH. Dado el ión Na^+ es el máximo responsable de la osmolaridad del medio interno, el 95% de la presión osmótica de los líquidos extracelulares depende de dicho catión (Guyton 1982)²⁶⁸, el organismo tratará de mantener la isotonicidad orgánica a través de la retención/excreción del ión sodio, y por ende del agua (... el agua sigue a la sal, como la sombra al cuerpo...).

En tan delicada misión, van a intervenir: a) Riñón. b) Hormona antidiurética. c) Aldosterona; en intrincada y compleja actuación fisiológica.

El riñón va a erigirse en el órgano efector fundamental, a pesar de las alteraciones fisiopatológicas impuestas por la agresión quirúrgica, lo que, en cierto modo, justificaría la presentación de complicaciones renales postoperatorias (Lindsay 1965)³⁸⁹

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La anestesia general por inhalación, produciría importantes cambios de la hemodinámica renal, tal y como demostraron Mazze (1963)^{424...}, Papper (1964)^{505...} y Deutsch (1969)^{157...}; que influirían notablemente sobre la excreción del agua y de los electrolitos (Scherpereel 1976)^{592...}. Variaciones hemodinámicas renales relacionadas con la disminución del flujo sanguíneo renal, así como con una elevación de las resistencias vasculares renales y una disminución del volumen sistólico de eyección. Independientemente, Eng (1971)^{181...} y Cohn (1967)^{110...} demostraron una considerable elevación de la resistencia vascular y marcado descenso del flujo sanguíneo renales, en relación con el acto intervencionista quirúrgico, al margen de los posibles efectos de los fármacos anestésicos. Una alteración temporal de la capacidad de concentración renal, con disturbios parejos en el aclaramiento de creatinina (Gullick 1960)^{267...}. Déficit de reabsorción tubular (Macbeth 1968)^{405...}. Lesiones celulares renales, de intensidad moderada, consecutivas al descenso del flujo sanguíneo renal y al aumento de consumo de oxígeno por el riñón (Mason 1969)^{421...}.

Las variaciones fisiológicas de la hormona antidiurética (ADH) y de la aldosterona, con respecto a la intervención quirúrgica, ya fueron descritas con anterioridad (véase pgs. 87 y 167, respectivamente).

El solvente universal por excelencia, el agua, tampoco va a eludir los efectos de la respuesta neuroendocrina de la unidad orgánica frente a la agresión quirúrgica. En 1961, Shires^{617...} puso de manifiesto una disminución del líquido extracelular funcional, al substraerse parte de su volumen, que permanecía secuestrado en espacios no funcionales. Estudios posteriores de Knott (1967)^{360...} y Kragelund (1970)^{364...}, no sólo confirmaron

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tales observaciones, sino que aportaron el dato de un líquido extracelular total aumentado; lo cual, en opinión de Hoye (1966)³¹² sería debido a una alteración en el movimiento de coloides entre el espacio intersticial y el espacio intravascular (siguiendo la concepción de Starling), con el subsiguiente descenso del volumen plasmático. Utilizando técnicas con isótopos radiactivos, Middleton (1969)⁴⁴⁵ y Luttwak (1971)⁴⁰¹ demostraron un incremento en el volumen total del líquido extracelular, con la existencia de un edema intersticial parasitario (agua del tejido conectivo y agua transcelular), lo que necesariamente implicaría una retención hidro-salina, mediada por la ADH y la aldosterona.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3. Alteraciones metabólicas

3.1. Alteraciones del metabolismo glicídico

Desde hace varias décadas, se sabía que tanto el traumatismo como la intervención quirúrgica, producían un estado metabólico de tipo diabetoide - caracterizado por hiperglucemia y glucosuria -, asociado a una intolerancia en la ingesta y/o perfusión de glucosa (Thomsen 1938^{649...}, Evans 1951^{194...}, Hayes 1952^{289...}, Drucker 1953^{172...}, Howard 1955^{310...}, Ross 1966^{563...}, Allison 1969^{13...}, Moore 1975^{457...}, Schultis 1976^{601...}...).

En el metabolismo glicídico, los principales cambios que señalan las fronteras entre las diferentes fases de Moore (véase pgs. 48-49-50) se instauran paulatinamente, de modo que, siguiendo las ideas de Cuthbertson (1930^{128...}), se pueden considerar de un modo global, dos fases: a) Una fase catabólica ("fase de reflujo" o "ebb face"). b) Una fase anabólica ("fase de flujo" o "flow face"); totalmente diferenciadas.

Durante la fase de reflujo ("ebb face"), la secreción de apreciables cantidades de glucagón (véase pg. 159), de glucocorticoides (véase pg. 100) y de catecolaminas (véase pg. 80), unido a la situación de disfunción insulínica (véase pg. 136), inducirán un desplazamiento del cociente I/G+GC+C (véase pg. 183) hacia valores inferiores a la unidad, es decir, hacia un estado netamente catabólico. Dicha fase ("ebb face"), se va a caracterizar por tanto - entre otros parámetros -, por una situación de disfunción insulínica, entendida por una supuesta resistencia a la acción fisiológica de la hormona pancreática. De forma que, aun cuando la insulinemia es elevada (véase pg. 134) o situada en el rango alto de la normalidad, resulta insuficiente para llevar a cabo la perfecta metabolización de los dinteles glucémicos. Lo

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

que podría ser denominado como insuficiencia insulínica relativa.*

A la fase catabólica, le sigue una fase anabólica o de flujo ("flow face"), caracterizada por un predominio en la secreción de hormonas anabolizantes (insulina, GH, tireotrópas, gonadotrofinas...). De modo que, las cifras de insulinemia retornan a la normalidad, se difumina la resistencia tisular frente a la hormona pancreática y el consumo periférico de glucosa se normaliza; con predominio de la vía glicolítica aerobia sobre la anaeróbica, lo que implicará un incremento del flujo de glucosa hacia el espacio intracelular, dando lugar, de forma paulatina, a un balance nitrogenado positivo, con incremento de la síntesis proteica. En fechas más tardías, y de forma lenta, se iniciará la síntesis y depósito de grasas - a partir de los compuestos glicídicos -, con lo que comenzará la última fase de la respuesta metabólica del organismo frente a la agresión.

Los glúcidos constituyen la fuente energética biológica más simple, más económica y más fácilmente asimilable para el organismo. La glucosa es el holósido utilizado por la célula, y constituye para ciertos órganos y tejidos (glucodependientes), tales como los hematíes, los glóbulos blancos, las médulas renal y ósea, el sistema retículo endotelial y el tejido nervioso - en especial el cerebro - la fuente energética fundamental. Por otro lado, los glúcidos son elementos estructurales de los ácidos nucleicos, del ácido hialurónico, de los mucopolisacáridos, de los cerebrósidos y de las mucoproteínas.

El organismo cataboliza los glúcidos fundamentalmente en cuatro órganos: El hígado, el músculo, el riñón y el tejido adiposo. Con características específicas en cada uno de ellos.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En el hígado, la glucosa puede seguir diversas vías metabólicas: Formación de glucógeno (glucógenosíntesis), transformación nuevamente en glucosa (glucogénesis), degradación por vía anaerobia (ciclo de Embden-Meyerhof) y aerobia (ciclo de Krebs), degradación por la vía de las pentosas (vía de Warburg-Dickens-Lipmann).

A nivel del tejido muscular, una particularidad muy importante del metabolismo glicídico, viene dada por el hecho de que la célula muscular no puede metabolizar la glucosa sin el concurso concomitante de la insulina. Por otro lado, los miocitos carecen del enzima glucosa-6-fosfatasa, de modo que no pueden llevar a cabo el proceso de glucogénesis, y por esta razón, ni el músculo esquelético ni el cardiaco contribuyen a la regulación glucémica. En condiciones de reposo, el músculo obtiene su energía, eminentemente, por la oxidación de ácidos grasos, pero, en condiciones de stress y/o anaerobiosis recurre a la oxidación de glucosa a ácido pirúvico y, por último a lactato. Este difunde a la sangre siendo transformado, a nivel hepático, en piruvato, para posteriormente resintetizar glucosa/glucógeno, a través del ciclo de Cori.

La corteza renal metaboliza los glúcidos en forma pareja al hígado, aunque en menor cuantía. No obstante, en casos de ayuno extremo, la neoglucogénesis renal puede suponer hasta un 30% del total de la llevada a cabo por el organismo. En el riñón, la neoglucogénesis se ve favorecida por la orina ácida, pues al incrementarse la formación del ión amonio se favorece la desaminación de ciertos aminoácidos, en especial la glutmina, que pueden penetrar en el hígado (ciclo de Cori) y generar glucosa, con poste-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

rior metabolización en el ciclo de Krebs. Esta misma vía es la que sigue el lactato producido por la médula renal, la cual realiza un intenso metabolismo anaerobio de los glúcidos.

En el tejido adiposo, al igual que ocurría con el músculo, la entrada de glucosa en la célula requiere la presencia de insulina. El metabolismo de los glúcidos a este nivel es similar al intrahepático, pero además, por esta vía catabólica el tejido adiposo se instaura como un importante generador de glicerol-fosfato, precursor del glicerol, el cual, ulteriormente, se unirá a los ácidos grasos para la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De modo que, el metabolismo de los glúcidos en el tejido adiposo contribuye a la lipogénesis.

3.1.1. GLUCOGENOLISIS-GLUCOGENOSINTESIS

La reserva glicídica del organismo está constituida por el glucógeno, poliholósido formado por la unión de moléculas de α -D-glucopiranosas. Este polímero constituye un auténtico "almacenamiento" de energía celular, de disponibilidad inmediata, pero de importancia secundaria desde un punto de vista cuantitativo.

En efecto, en una persona adulta sana (de 70 Kg.) se cifra en unos 225 grs. la cantidad total de glucógeno corporal, equivalentes a una capacidad energética de 900 Kcal.; lo que fácilmente explicaría su precoz agotamiento ante situaciones de débito energético extraordinario. En la tabla II-22 se esquematizan las reservas glicídicas de un hombre sano de 70 Kg. de peso corporal. Como puede observarse, cabe destacar la escasez de reservas calóricas circulantes (80 Kcal.) en relación con las reservas tisulares, ya escasas "per se".

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La escasa capacidad del "almacén glucogénico orgánico", parece estar determinada por factores de índole bioquímico y biofísico. Bioquímicamente, la oxidación de una molécula de glucosa da lugar a la síntesis de 38 moléculas de ATP, cantidad netamente inferior a las 45 moléculas de ATP que pueden ser sintetizadas por la oxidación de un ácido graso del mismo número de átomos de carbono, con un balance energético claramente favorable a los lípidos. El segundo factor es de orden biofísico, tendente al mantenimiento de la presión osmótica intracelular; por cada gramo de glucógeno almacenado en un tejido, se precisan 1-2 gr. de agua, para mantener la isoosmolaridad. Así pues, el almacenamiento de glucógeno está limitado por una sencilla razón ponderal, y un gramo de tejido que contenga glucógeno, no producirá más de 1 ó 2 Kcal., en vez del máximo teórico de 4,1 Kcal. En cambio, al ser el peso molecular del glucógeno muy superior al de la glucosa, idéntica cantidad de glúcidos almacenados en forma de glucógeno, ejercerá mucha menor presión osmótica que si se almacenase en forma de glucosa.

RESERVAS	GLICIDICAS	ORGANICAS
=====	=====	=====
TEJIDOS	Kg	Kc
Glucógeno muscular	0,150	600
Glucógeno hepático	0,075	300
Glucosa sangre-L.E.C.	0,020	80

Tabla II-22. En hombre adulto sano de 70 Kg. (Cahill, 1970)

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El organismo humano, solamente recurre a las reservas energéticas glucogénicas para paliar necesidades a corto plazo, o durante una fase de ayuno. El glucógeno, para poder ser utilizado con fines energéticos, debe de ser previamente despolimerizado, proceso que se denomina glucogenólisis.

La glucogenólisis consiste en la degradación del glucógeno en glucosa-1-fosfato (G-1-P) que, por reacción reversible sometida a la acción de la fosfoglucomutasa, se transforma en glucosa-6-fosfato (G-6-P), éster fosfórico de capital importancia. En la Fig.II-23 se compendia el proceso glucogenolítico.

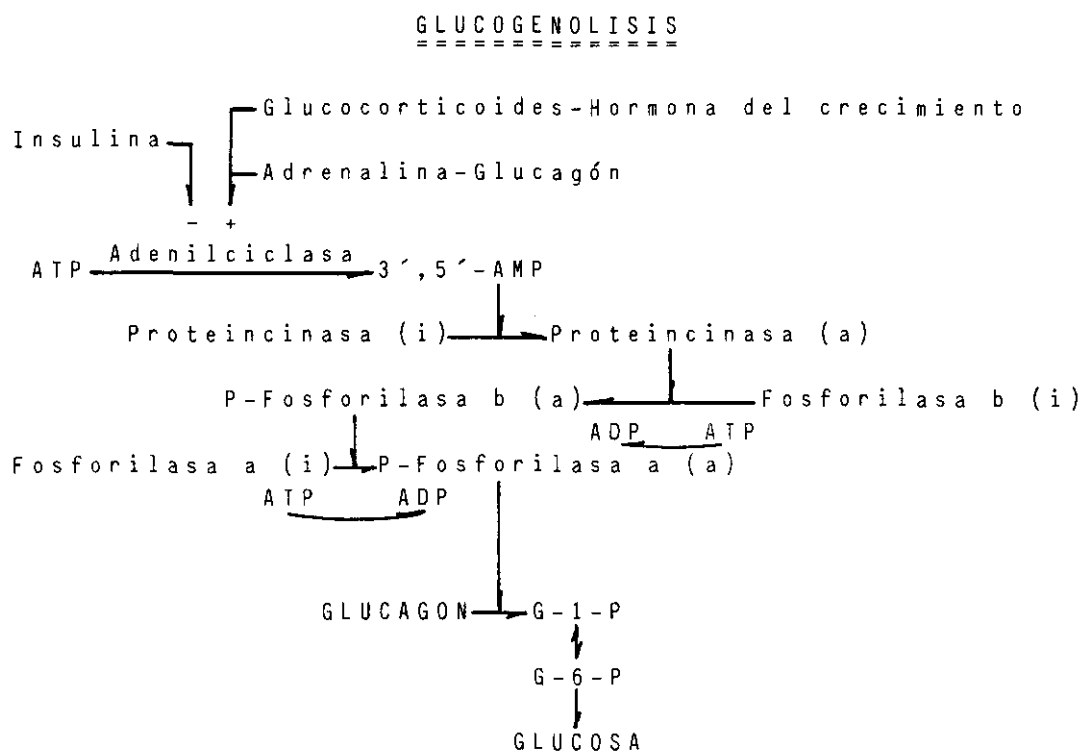


Fig. II-23

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El AMP-c (3',5'-AMP), dada su condición de activador de la proteincinasa, va a constituir el regulador global de la glucogenólisis. La acción enzimática de la adenilciclase sobre el ATP, da origen al AMP-c; los activadores del sistema adenilciclase, consecuentemente, conducirán a una estimulación de la glucogenólisis y una inhibición de la glucogénesis.

Tanto la adrenalina (véase pg. 97) como el glucagón (véase pg. 164), hormonas estimulantes del sistema adenilciclase, presentarán efectos glucogenolíticos. Pero, mientras las catecolaminas son capaces de incrementar la glucogenólisis hepática y muscular, el glucagón, solamente es efectivo a nivel hepatocítico; aun cuando, en condiciones experimentales, el efecto de éste es hasta diez veces superior al de la adrenalina.

Los glucocorticoides y la hormona del crecimiento, fomentan de un modo indirecto la despolimerización del glucógeno. Los primeros, debido a su carácter de hormonas permisivas (véase pg. 103); la segunda, dada su característica inhibición de la utilización periférica de la glucosa, por competitividad con la insulina (véase pg. 111).

La insulina, contrariamente a las hormonas anteriormente reseñadas, tendría efectos antiglucogenolíticos (véase pg. 152); bien por disminución de los niveles de AMP-c, o por una hipotética activación de la glucógenosintetasa fosfatasa. La glucosa, también posee efectos inhibidores de la glucogenólisis, al activar directamente la fosforilasa fosfatasa (desactivación de la fosforilasa a) y la glucógenosintetasa; efecto propio de la glucosa, y no observado con ningún otro glícido.

Como se exponía con anterioridad (véase pgs. 134 y 193), valores del índice I/G+GC+C inferiores a la unidad, determinarán necesariamente una elevación del proceso glucogenolítico durante

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la fase de reflujo (véase pg. 193); absolutamente concordante con las observaciones clínicas de diversidad de autores (Moore 1959^{4 5 6} Himms 1967^{3 0 2 . .}), en el sentido de un proceso de lisis glucogénica, con rápido vaciamiento de las reservas orgánicas de glúcidos e hiperglucemia.

La glucógenosíntesis, o glucógenogénesis, es el proceso orgánico merced al cual, se biosintetiza glucógeno a partir de la glucosa. Dicho proceso, se realiza a niveles hepático y muscular, a partir de la G-6-P, mediante la adición de una molécula de dicho éster a un fragmento de glucógeno, previamente formado. En el proceso de glucógenogénesis, intervienen tres grupos enzimáticos: fosfoglucomutasa, glucógenosintetasa, enzima ramificante; de los que la glucógenosintetasa ocuparía el "locus" fundamental. La glucógenosintetasa, al igual que la fosforilasa, tiene la particularidad de presentarse en dos formas: Fosforilada (inactiva) y desfosforilada (activa). Pero, mientras que las formas covalentes (a y b) de la glucógenosintetasa fosforilada resultan inactivas, en el caso de la fosforilasa (formas covalentes a y b fosforiladas) resultan activas (véase pg. 198).

En la Fig.II-24, se esquematiza el proceso de la glucógeno síntesis o glucógenogénesis.

El AMP-c, a través de la activación de una proteincinasa (idéntica a la responsable de la activación de la fosforilasa b) cataliza la fosforilización de la glucógenosintetasa, dando lugar a la P-glucógenosintetasa a (i), o forma alostérica inactiva. No obstante, la glucógenolisis y la glucógenogénesis no representan, en sentido estricto, los sentidos opuestos de un proceso reversible, sino que, constituyen dos procesos diferentes en equilibrio, sometidos a una regulación alostérica y covalente, lo

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

que permitiría comprender la regulación endocrinológica del metabolismo del glucógeno.

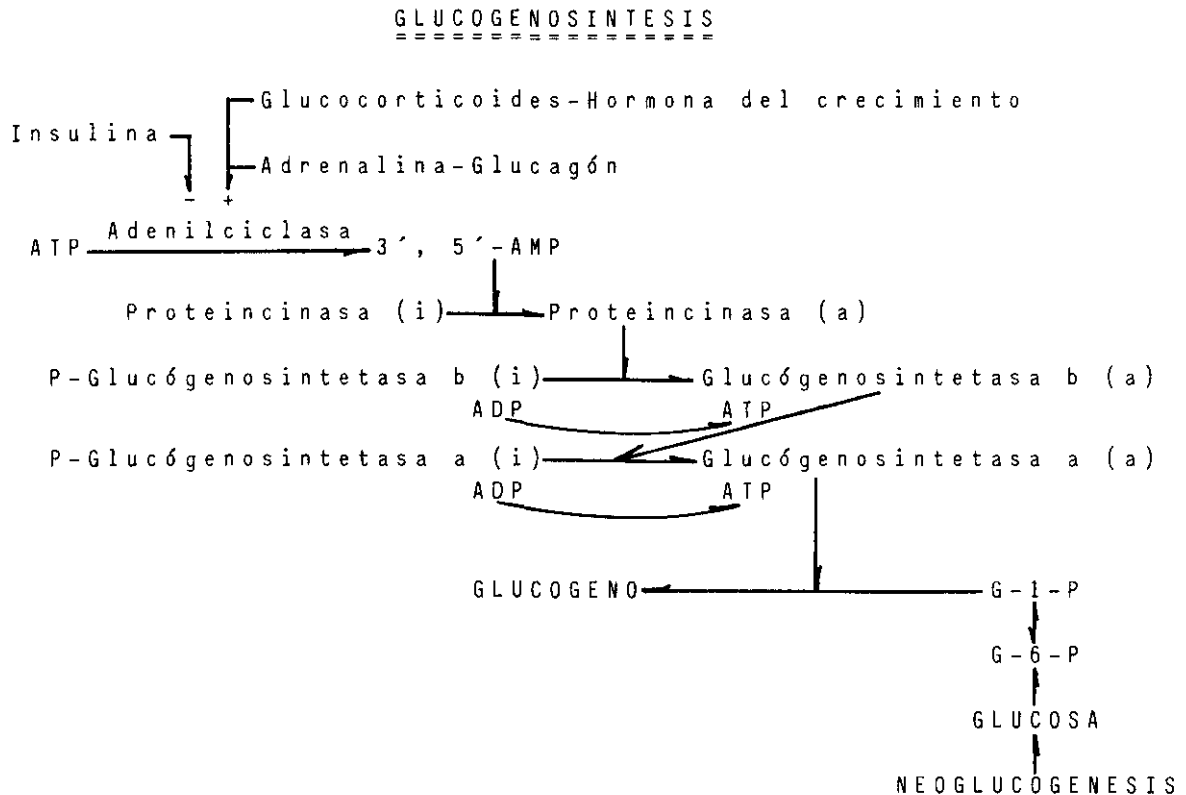


Fig. II-24

Durante la fase de reflujo (véase pg. 193), el predominio de las hormonas contrareguladoras (índice $I/G+GC+C < 1$) va a determinar un bloqueo del proceso glucogenogénico, puesto que la glucógenosintetasa se presentará en su forma alostérica inactiva, tal y como se expusiera con anterioridad (véase pg. 200).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Durante la fase de flujo (véase pg. 194), el retorno hacia la normalidad del índice I/G+GC+C (valores ≥ 1) implicará un paulatino aumento de la insulinemia "efectiva" junto a un descenso de los niveles de hormonas contrareguladoras. Lo cual, supondrá en primer lugar, una mayor efectividad fisiológica de la insulina (entrada de la glucosa al espacio intracelular, fosforilización de la misma a G-6-P, activación de la glucógenosintetasa a, inactivación de la adenilciclase) unida a una progresiva disminución de los efectos hormonales deletéreos del conjunto glucagón-corticoides-catecolaminas.

Apenas cesa el estímulo catecolamínico y del glucagón, se interrumpe la formación de 3',5'-AMP, mientras que el ya existente es rápidamente degradado por la fosfodiesterasa; de modo simultáneo las subunidades de la proteincinasa se reagrupan, con pérdida de su actividad catalítica. lo que supone una nueva vía activadora de la glucógenosintetasa. Por otro lado, la liberación masiva de moléculas de tres átomos de carbono (principalmente lactato, ácidos grasos de cadena corta, alanina) van a proporcionar al hepatocito un importante substrato para la biosíntesis de glucógeno, a través de los ciclos de Cori y de Cahill (neoglucogénesis); favorecidos por el conjunto adrenalina-glucagón, al incrementar la captación hepática del lactato y piruvato. Complementariamente, los glucocorticoides ante concentraciones intracelulares bajas de glucosa, favorecen la glucógenosíntesis, merced a un aumento de las concentraciones de la fosforilasafosfatasa, enzima inactivadora de la fosforilasa a glucógenolítica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.1.2. GLUCOLISIS

La glucólisis, o proceso degradativo de la glucosa, se inicia en la G-6-P (éster fosfórico, caracterizado por ser la única forma utilizable de la glucosa) pudiendo seguir, fundamentalmente, una doble vía: a) Vía degradativa principal, o vía de Embden-Meyerhof. b) Vía de las pentosas, o vía de Warburg-Dickens-Lipmann. Mientras que la primera (vía de Embden-Meyerhof) se va a caracterizar por la formación de un éster difosfórico de fructosa, y con la finalidad de formar enlaces ricos en energía, utilizable en forma de ATP; la segunda (vía de Warburg-Dickens-Lipmann) se identificará - e individualizará - por la formación de diversas pentosas y coenzimas. Ambas vías no son independientes, y su importancia relativa variará según los órganos; así, mientras que en el músculo, prácticamente, sólo existe la vía de Embden-Meyerhof, en la corteza suprarrenal y en los leucocitos predomina la vía de Warburg-Dickens-Lipmann (shunt de las pentosas).

La vía degradativa principal, constituye el proceso catabólico básico de la glucosa. Por esta vía, la glucosa se transforma en compuestos de tres átomos de carbono, con un balance global de dos moléculas de ácido pirúvico, dos moléculas de ATP y una molécula de NADH (oxidoreducción fosforilante de la triosafosfato). La globalidad de las etapas intermedias acontecen en el citoplasma celular y, el destino del producto final (piruvato), difiere según las condiciones de anaerobiosis o aerobiosis; mientras que en anaerobiosis se transforma en lactato, lo que va a suponer un consumo del NADH producido (con balance de transportadores de hidrógeno nulo) y un balance energético escaso (dos moléculas de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ATP), en condiciones de aerobiosis, el piruvato penetra en la mitocondria, se transforma en acetil-CoA y es oxidado totalmente a CO_2 en el ciclo de Krebs, asegurándose de este modo, la síntesis de un total de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. En la Fig.II-25 se resume la vía glucolítica degradativa.

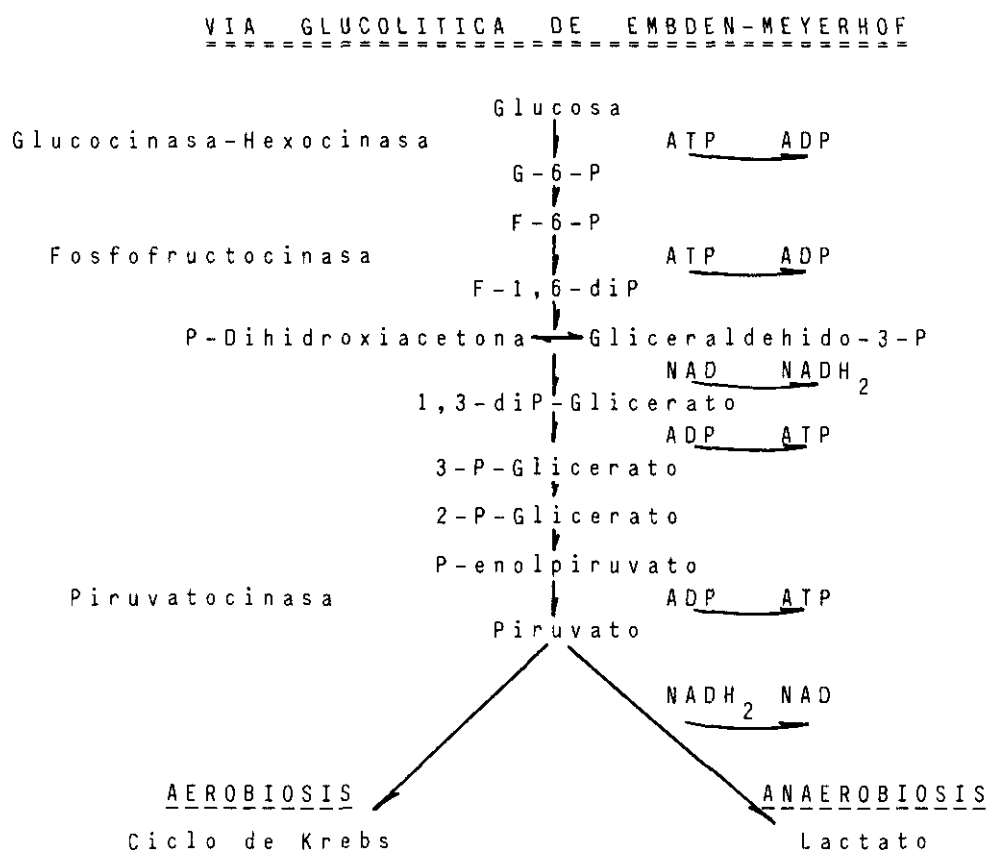


Fig. II-25

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La vía glucolítica de Embden-Meyerhof, consta de tres etapas irreversibles ($G+G-6-P$; $F-6-P \rightarrow F-1,6-diP$; $P-enolpiruvato \rightarrow Piruvato$) resultando que los enzimas catalizadores de tales reacciones van a erigirse en los principales reguladores de la vía degradativa glucolítica principal.

Los dos enzimas responsables de la fosforilización de la glucosa (hexocinasa y glucocinasa), presentan una característica en común, su insulinodependencia. Pero, mientras la hexoquinasa (predominante en el músculo-miocardio-tejido adiposo) resulta ya saturada a concentraciones fisiológicas de glucosa (regulación alostérica por la $G-6-P$) y probablemente inhibida por los glucocorticoides, la glucocinasa (específicamente hepática) solamente reconoce el control insulínico.

La fosfofructocinasa, responsable de la fosforilización del éster $F-6-P$, constituye el enzima clave de la glucólisis. Su actividad es estrechamente controlada tanto por los niveles de los nucleótidos adenílicos (ATP, ADP, AMP) como por el glucagón; de forma que el ADP-AMP la estimulan, en tanto que el ATP y el glucagón la inhiben. Este último, a través de una disminución en la formación de $F-2,6-diP$, lo que implicará frente a una inhibición de la fosfofructocinasa (disminución de la glucólisis) una activación de la fructosa 1,6 difosfatasa (elevación de la neoglucogénesis).

La piruvatocinasa es inactivada por el glucagón, por mecanismo dependiente del AMP-c, y por tanto de una fosforilización.

Alteraciones en los niveles de insulina, glucocorticoides, glucagón ($I/G+GC+C$) o nucleótidos adenílicos podrán producir, consecuentemente, trastornos de la vía glucolítica de Embden-Meyerhof, menoscabando, si cabe, su escaso balance energético (véase pg203)

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La vía de las pentosas (vía de Warburg-Dickens-Lipmann), también conocida como ruta del fosfogluconato o ruta de los fosfatos de pentosa o desviación del monofosfato de hexosa, no constituye la ruta principal para la obtención de energía, a partir de oxidación de la glucosa, en los tejidos humanos. En contraste con la vía de Embden-Meyerhof, se trata de una ruta metabólica multifuncional, de triple finalidad en los animales superiores, en dependencia con la unidad orgánica y su estado metabólico.

En realidad, constituye una vía catabólica complementaria, de ahí la denominación de "shunt de las pentosas", que acaece, fundamentalmente, en el hígado, tejido adiposo, corteza suprarrenal, leucocitos y testículos (zonas activas en la síntesis de ácidos grasos y esteroides); mientras que en el músculo estriado, no parece que exista la oxidación directa vía fosfogluconato, y todo el catabolismo procede de la glucólisis anaerobia y/o aerobia.

Las diversas reacciones, constitutivas de la ruta de los fosfatos de pentosa, se producen en la porción soluble del citoplasma extramitocondrial, iniciándose con la deshidrogenación enzimática de la G-6-P a 6-P-gluconato. En la Fig. II-26, se sintetizan las reacciones intermediarias de la vía de Warburg-Dickens-Lipmann.

En la mayoría de las células, su objetivo primordial es el de generar potencial de reducción en el citoplasma extramitocondrial en forma de NADPH (coenzima de las denominadas deshidrogenasas piridín-dependientes). La segunda función específica del shunt de las pentosas, es la conversión de hexosas en pentosas, particularmente en la D-ribosa-5-fosfato, necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos. En determinadas condiciones metabólicas, la ruta del fosfogluconato finaliza con la formación de D-ribosa-5-P (véase Fig.II-26), lográndose, de este modo, alcanzar el par

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de finalidades reseñadas. En otras circunstancias, la ruta catabólica puede proseguir, ya que las pentosas-5-fosfatos pueden experimentar una serie sucesiva de transformaciones, con la degradación oxidante completa de las mismas, para rendir F-6-P y Gliceraldehído-3-P, los cuales se incorporarán a la secuencia glucolítica principal; lo que constituirá la tercera, y última, finalidad de la vía del fosfogluconato.

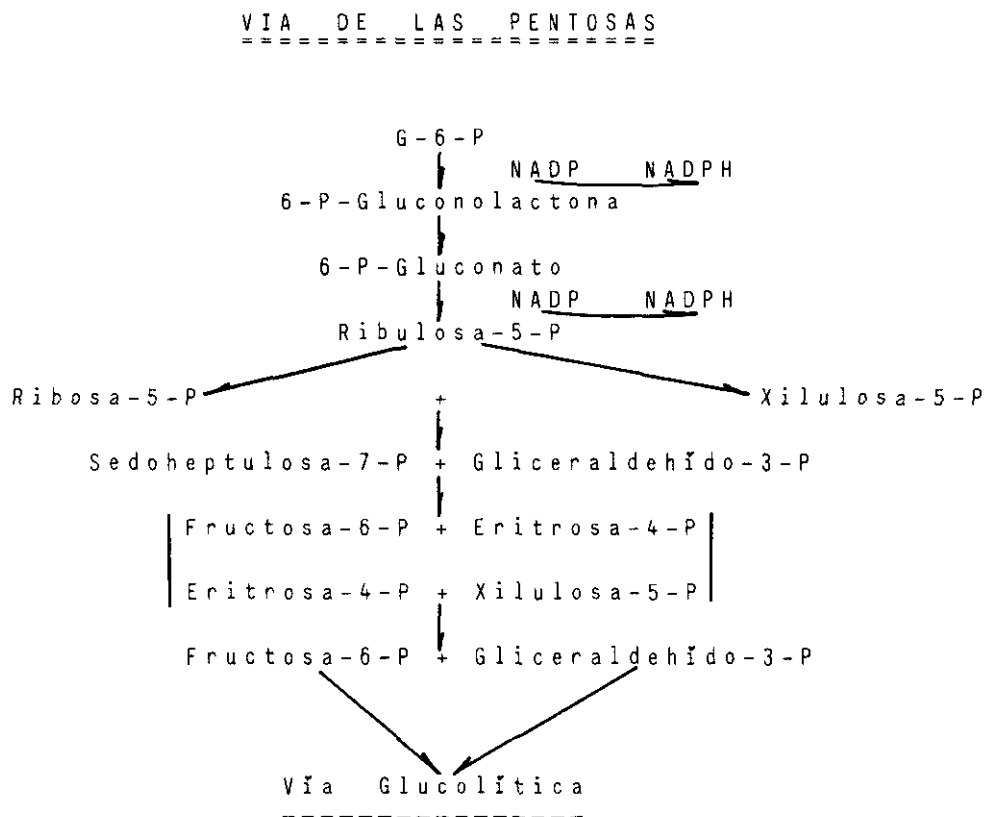


Fig. II-26

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La dirección del flujo y el camino tomado por la G-6-P, tras penetrar en las reacciones de la ruta del fosfogluconato, están determinados, en gran manera, por las necesidades relativas de la célula en NADPH, en ribosa-5-fosfato o en productos intermedios de la glucólisis anaerobia/aerobia. Si las necesidades de NADPH son superiores a las de R-5-P, el fosfato de pentosa sobrante puede convertirse de nuevo en fosfato de hexosa. Si predominan las necesidades de R-5-P, el flujo procederá desde la F-6-P hasta la producción de fosfatos de pentosa...etc.

La vía de las pentosas no es, por tanto, una ruta bien definida que conduzca a un único producto final, sino que está integra da por un conjunto de rutas divergentes, capaces de una gran flexibilidad metabólica.

*En base a esta flexibilidad metabólica, la vía del fosfogluconato podría resultar potenciada durante la agresión quirúrgica, adquiriendo un protagonismo singular, en base a:

- Constituir una vía catabólico-degradativa de la glucosa, no consumidora de ATP, y por lo tanto no demandante de energía.

- Ser generadora de NADPH a nivel citoplasmático, coenzima de múltiples deshidrogenasas (más de 200), imprescindible en reacciones tan vitales, durante la agresión quirúrgica, como puedan ser: 1) La oxidación del isocitrato, a nivel del ciclo de Krebs. 2) La neosíntesis, vía neoglucogénica, de acetoacetil-CoA a partir de fenilalanina-tirosina-Lisina-Triptófano. 3) Biosíntesis de ácidos grasos y esteroides. 4) La desaminación oxidativa de los aminoácidos. 5) El ciclo de la urea, merced a la desaminación oxidativa del glutamato...

- Capaz de rendir ribosa-5-fosfato, componente de los ácidos nucleicos.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- Ser generadora de F-6-P y de Gliceraldehído-3-P, que ingresando en la vía glucolítica de Embden-Meyerhof (véase pg. 204) pueden seguir, bien un proceso glucogénico (con resíntesis de la glucosa) o un proceso glucolítico (generador de energía), con la particularidad, de que el Gliceraldehído-3-P soslayaría la actuación enzimática de la fosfofructocinasa (véase pg. 205).

El ciclo de Krebs, o ciclo de los ácidos tricarboxílicos, es la ruta central común para la degradación de los restos acetilos (dos átomos de carbono) que, derivan no solamente de los glúcidos, sino también de los ácidos grasos y de los aminoácidos.

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos, consiste en una secuencia de reacciones, que tienen lugar en el compartimento interno de la mitocondria, catalizadas por un sistema multienzimático, que aceptando el grupo acetilo del acetyl-CoA como combustible, lo degrada hasta CO_2 y átomos de hidrógeno; estos últimos, son conducidos, a través de una serie de proteínas transportadoras de electrones, hasta el O_2 molecular, que se reduce con la formación de H_2O . En la Fig. II-27, se esquematiza el ciclo de Krebs.

Cuando las células degradan la glucosa anaeróbicamente, a través de la vía glucolítica de Embden-Meyerhof, el lactato formado, que posteriormente no puede ser utilizado, contiene la mayor parte del potencial energético de la molécula glucosídica original, con un balance energético realmente escaso, dos moléculas de ATP equivalentes a 20.000 calorías. Mientras que en condiciones aeróbicas, la degradación de la glucosa no se detiene en la etapa de lactato, sino que continúa más allá, de modo que los productos de la glucólisis, se oxidan por completo a CO_2 y H_2O , liberando el remanente de energía disponible de la molécula de glucosa; con un balance energético de 38 moles de ATP, 39 en el caso de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

que la molécula de glucosa proceda de la glucogenólisis. Lo cual implicará que, de las 688.000 calorías, teóricamente contenidas en la molécula de glucosa, casi 400.000 calorías son utilizables en forma de ATP.

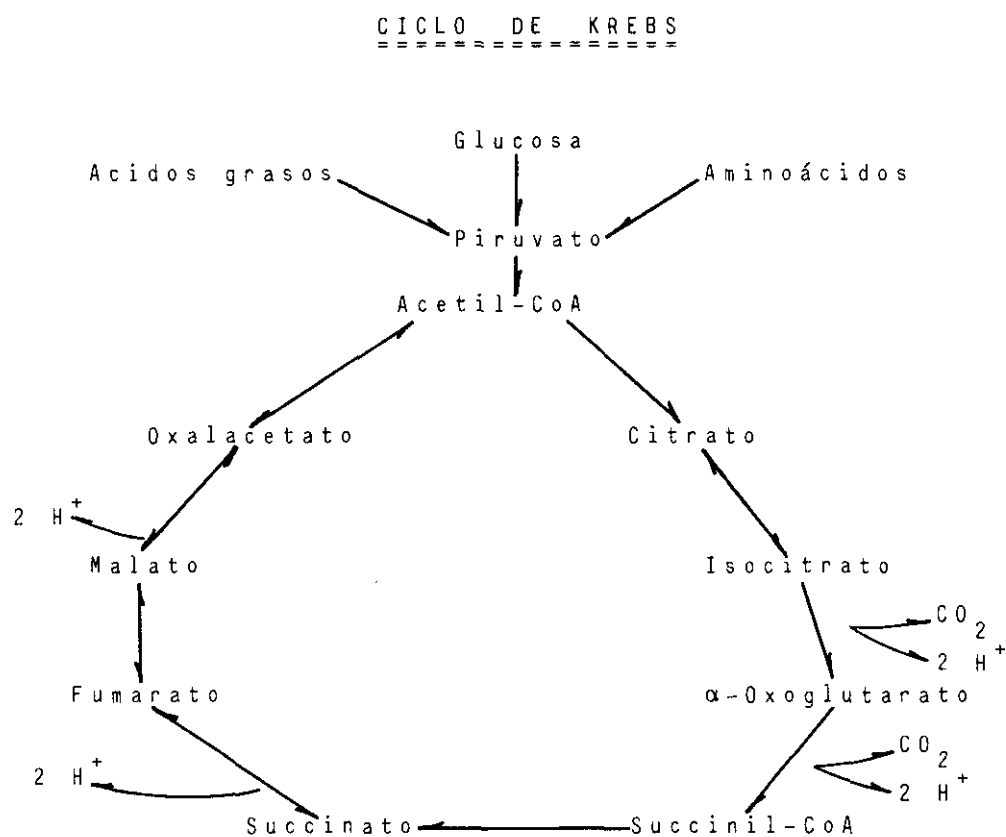


Fig. II-27

La naturaleza cíclica del ciclo de Krebs, contrasta con la secuencia lineal de la glucólisis anaeróbica (véase pg. 204). En

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cada vuelta del ciclo de Krebs, se incorpora una molécula de acetato, en forma de acetil-CoA, condensándose con una molécula de oxalacetato para formar el citrato, compuesto tricarboxílico de seis átomos de carbono. El ácido cítrico se degrada seguidamente a través de una secuencia de reacciones, que da origen a dos moléculas de CO_2 y regenera el ácido oxalacético tetracarbonado, pudiendo comenzar entonces otra vuelta del ciclo, por reacción del oxalacetato con otra nueva molécula de acetil-CoA. Por lo tanto, cuando el ciclo de Krebs "funciona" no existe pérdida neta de oxalacetato, basta una molécula del mismo - si no se elimina por reacciones laterales - para llevar a cabo la oxidación de un número ilimitado de moléculas de acetato.

Resultando que, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos es catalítico en doble sentido: Cada una de sus etapas constituyentes es catalizada por un enzima específico, pero superpuesto a este nivel de catálisis, está el efecto catalítico de los propios intermediarios del ciclo, de modo que, una sola molécula de oxalacetato, o de cualquiera de sus precursores, puede promover la oxidación de múltiples moléculas de acetato.

La oxidación del piruvato a acetil-CoA, es catalizada por el complejo de la piruvato-deshidrogenasa, enzima cuya actividad viene regulada por los niveles intracelulares de ATP e iones Ca^{++} de modo que, una disminución de la concentración del ATP y/o un aumento de la de los iones cálcicos estimulará al sistema enzimático. Esta reacción, que es irreversible en los tejidos animales, no forma parte "per se" del ciclo de Krebs, pero constituye un paso obligado para la incorporación de todos los glúcidos - por la vía del piruvato - al ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

La condensación del acetil-CoA con el oxalacetato es controlada enzimáticamente por la citrato-sintasa, o enzima condensante

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de Ochoa, la velocidad de esta reacción resulta, en gran medida, determinada por la disponibilidad del acetyl-CoA y de oxalacetato, así como por la concentración de succinyl-CoA - que compete con el acetyl-CoA inhibiendo a la citrato-sintasa. Igualmente in bi do re s del enzima resultan el ATP, el NADH, los ésteres del CoA y los ácidos grasos de cadena larga.

La oxidación del isocitrato a α -oxoglutarato, precisa de la isocitrato-deshidrogenasa NAD-dependiente, que resulta fuertemente inhibida por los moduladores negativos ATP y NADH; en cualquier situación metabólica que conlleve un incremento de la ve lo ci dad de degradación del ATP, se produce un aumento en la ve lo ci dad de oxidación del isocitrato. A medida que vayan restableciendo s los dinteles intracelulares de ATP, se tenderá a una disminución de la actividad de la isocitrato-deshidrogenasa NAD-dependi en te.

La oxidación del α -oxoglutarato a succinyl-CoA, está sometida a los efectos catalíticos de la α -oxoglutarato-deshidrogenasa, complejo enzimático muy semejante, en estructura y propiedades, al de la piruvato-deshidrogenasa (véase pg. 211).

La oxidación del succinato a fumarato, es regulada enzimáticamente por la succinato-deshidrogenasa, enzima que posee algunos de los atributos de un enzima alostérico: Es activada por el suc ci na to, el fosfato, el ATP y el Co-Q reducido, y es inhibida por concentraciones muy bajas de oxalacetato. Sin embargo, estos efectos no intervienen en el establecimiento de la ve lo ci dad glo ba l del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, ya que la actividad de la succinato-deshidrogenasa mitocondrial es, generalmente, mu ch o mayor que la actividad de los demás enzimas del ciclo, y ma yo r también que la actividad de la cadena de transporte electrónic o.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La hidratación del fumarato a malato, se encuentra bajo el control catalítico de la fumarasa, enzima cuya afinidad aparente al fumarato, resulta inhibida por el ATP.

Como puede deducirse de los párrafos anteriores, la regulación de la velocidad del ciclo de Krebs es el resultado de una compleja red de controles: Controles enzimáticos, llevados a efecto por diversos enzimas, de variable trascendencia fisiológica, tales como la piruvato-deshidrogenasa, la citrato-sintasa (punto primario de control en la mayoría de los tejidos), la isocitrato deshidrogenasa, la succinato-deshidrogenasa. Controles en base a la concentración de los productos intermediarios del ciclo. Controles en base a que algunas de las reacciones del ciclo, intervienen también en procesos biosintéticos.

Una característica específica, y fundamental, del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, es la de tratarse de una ruta orgánica anfibólica, es decir, que actúa no solamente en los procesos catabólicos, sino también en la generación de precursores para las rutas anabólicas. De modo que, la descarboxilación del oxalacetato rendirá piruvato; reacciones enzimáticas de transaminación actuando sobre el oxoglutarato o sobre el oxalacetato, darán origen a ciertos aminoácidos (glutamato y aspartato respectivamente); el citrato puede apartarse del ciclo para actuar como precursor del acetil-CoA, destinado a la biosíntesis de ácidos grasos; el succinil-CoA puede salir del ciclo con destino a la biosíntesis del grupo hemo. Produciéndose de esta manera, un drenaje de ciertos intermediarios del ciclo de Krebs hacia rutas anabólicas (glucogénesis, aminoacidogénesis, lipogénesis...).

Los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos pueden, a su vez, reponerse mediante reacciones enzimáticas anapleóticas, o de relleno. La más importante de las cuales es la de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

carboxilación enzimática (pirúvicocarboxilasa) del piruvato para la formación del oxalacetato, reacción que acontece siempre que los intermediarios del ciclo de Krebs se encuentren en situación deficitaria; al ser la piruvato-carboxilasa un enzima alostérico la velocidad de la reacción directa es despreciable, a menos que se halle presente el acetil-CoA, modulador positivo de la misma. Así, cuando se acumula el acetil-CoA, combustible del ciclo de Krebs, estimula la reacción de la piruvato-carboxilasa para producir más oxalacetato, permitiendo de esta forma, que el ciclo oxide más cantidad de acetil-CoA.

Aunque el proceso bioquímico descrito en el párrafo anterior, es la reacción anaplerótica más importante en el hígado y en el riñón de los animales superiores, pueden participar también otro tipo de reacciones: Transformación del piruvato en malato, merced a la actuación enzimática de la malato-deshidrogenasa. A partir del aspartato y del glutamato, puede obtenerse oxalacetato y oxoglutarato, respectivamente, gracias a reacciones de transaminación.

* La variada regulación de la velocidad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (véase pg. 213), puede hacernos intuir alteraciones hipotéticas del mismo, en el transcurso de la agresión quirúrgica.

- Las catecolaminas y el glucagón, en base a la activación del sistema adenilciclase intracelular, determinarán una disminución de los dinteles de ATP al mismo nivel (véase pgs. 94 y 162), lo que podría inducir una activación de ciertas enzimas (piruvato-deshidrogenasa, citratosintasa, isocitratodeshidrogenasa, oxoglu^utaratodeshidrogenasa, fumarasa). Contrariamente, se ralentizaría la actividad de la succinatodeshidrogenasa, y si bien no se afec

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

taría la velocidad global del ciclo, se podría producir una competición con las reacciones dependientes de NAD en la cesión de electrones a la cadena de transporte electrónico, pudiendo afectar, de este modo, a la integración de las reacciones de deshidrogenación del ciclo.

- La inversión del cociente I/G+GC+C (véase pg. 183) implicaría un favoritismo hacia las reacciones anapleróticas, así como un aumento de los precursores del ciclo de los ácidos tricarboxílicos; es decir, el piruvato (glucólisis anaerobia y ciclo de Cori) y el acetil-CoA (glucólisis anaerobia y lipólisis). Con un incremento teórico de la totalidad de los productos intermedios del ciclo de Krebs.

- Durante la fase de reflujo, o "ebb face", la preponderancia del signo catabólico, impediría la salida de los substratos intermedios del ciclo hacia las rutas anabolizantes (véase pg.193)

Por lo cual, teóricamente opinamos, que la actividad del ciclo de Krebs se encuentra aumentada durante la agresión quirúrgica, con la teleológica finalidad de proporcionar al organismo una fuente energética, en forma de moléculas de ATP, imprescindible en circunstancias tan adversas para la homeostasis corporal. No obstante, determinadas circunstancias patológicas (enfermedad causal, estado nutricional previo, infecciones concomitantes...) podrían alterar, y de hecho alteran, la reactividad fisiológica del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. En tal sentido, ya en 1968, Nordmann^{481..} refirió alteraciones específicas del mismo, detectando variaciones en la carboxilación del piruvato, que él achacó a un déficit de piruvatocarboxilasa o de ATP; y que bien podría ser por una disminución del acetil-CoA disponible (véase pg. 214), en nuestra humilde opinión.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.1.3. GLUCOGENESIS-NEOGLUCOGENESIS

En condiciones normales, el organismo humano recibe suficiente cantidad de glucosa como para subsanar sus necesidades fisiológicas. No obstante, dada la existencia de tejidos estrictamente glucodependientes (véase pg. 55), la unidad orgánica puede efectuar la biosíntesis de este monoholósido, ya sea a partir de otros glúcidos o de productos intermediarios de sus procesos metabólicos (GLUCOGENESIS), o bien a partir de otros principios inmediatos (NEOGLUCOGENESIS o GLUCONEOGENESIS).

Ambos procesos, constituyen rutas biosintéticas de capital importancia, capaces de asegurar por sí mismas el mantenimiento de los niveles de glucemia, cuando el individuo lleva varias horas en estado de ayuno (véase pg. 54). La producción glucídica, obtenida merced a estos mecanismos fisiológicos, puede sobrepasar la cantidad de 200 grs. de glucosa/día, en una persona adulta. En líneas generales, puede estimarse que, por cada gramo de nitrógeno catabolizado - vía neoglucogénica - se obtiene un rendimiento neto de 0.657 grs. de glucosa (Kinney, 1975)^{355..}.

La glucogénesis y la neoglucogénesis, no deben ser consideradas como dos rutas anabólicas independientes, sino como fases netamente definidas y sucesivas del proceso de neosíntesis glucídica. La síntesis de glucosa, ya sea por vía glucogénica o por vía neoglucogénica, solamente acontece de modo absoluto en el hígado (9/10) y en el riñón (1/10), al tratarse de los únicos órganos que disponen del equipo enzimático completo para llevarlas a cabo. Dado que el hepatocito, posee además los enzimas necesarios para realizar la glucógenosíntesis, un aumento de la gluconeogénesis puede asociarse, tras la administración de cortisol,

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a un depósito intracelular de glucógeno. Sin embargo, esta eventualidad no es la regla y, habitualmente, la neoglucogénesis y la glucógenogénesis no son procesos concomitantes.

La gluconeogénesis, podría considerarse, de un modo global, un proceso metabólico inverso a la glucólisis (véase pgs. 204 y 210) pero la existencia de reacciones termodinámicamente irreversibles (fosforilización del piruvato, transformación de la fructosa-1,6-difosfato, hidrólisis de la glucosa-6-fosfato) implica que éstas deben ser reemplazadas por reacciones específicas del proceso gluconeogénico.

La síntesis del fosfoenolpiruvato (PEP), o fosforilización del piruvato, se realiza en dos etapas, catalizadas cada una por sistemas enzimáticos específicos y de distinta localización intracelular: Piruvatocarboxilasa intramitocondrial (véase pg. 214) y PEP-carboxicinasa citosólica. A nivel intramitocondrial, el piruvato se transforma en oxalacetato (piruvatocarboxilasa), que no puede salir de la mitocondria más que en forma de aspartato o de malato. Una vez en el espacio extramitocondrial, o citosólico, el malato/aspartato se convierte, de nuevo, en oxalacetato sobre el que actúa la PEP-carboxicinasa, dando origen al fosfoenolpiruvato (PEP). En estas circunstancias, localización citosólica de la PEP-carboxicinasa, la neoglucogénesis resulta muy sensible a la presencia de ácidos grasos al mismo nivel, dado que su oxidación se acompaña, inevitablemente, de un aumento del índice entre NADH_2 y NAD, mayores rangos de coenzimas reducidos, lo que favorece la reducción del 1,3-di P-glicerato a Gliceraldehído-3-P, estimulándose la secuencia gluconeogénica.

La transformación hidrolítica de la fructosa-1,6- difosfato en fructosa-6-fosfato, es catalizada, a nivel citosólico, por la fructosadifosfatasa, enzima alostérico fuertemente inhibida por

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

el modulador negativo AMP y, a su vez, estimulada por el glucagón, el gliceraldehído-3-P y el citrato. El enzima despliega su máxima actividad, favoreciendo la formación de glucosa, cuando la concentración de ciertos precursores de ésta es elevada y la del AMP es baja, es decir, cuando la carga energética es elevada.

La hidrólisis de la glucosa-6-P a glucosa, resulta catalizada por la glucosa-6-fosfatasa, enzima de estricta localización retículo endoplasmática, dependiendo su nivel de actividad de los lípidos y de la integridad de la membrana. La glucosa-6-fosfatasa, no se halla presente ni en el músculo ni en el cerebro, por lo que ambos órganos son incapaces de ceder glucosa libre a la sangre.

El balance energético global del proceso de gluconeogénesis es de neto carácter exergónico. Por cada gramo de glucosa neoformada, a partir del piruvato, se consumen seis enlaces fosfato de alta energía (6 ATP) y se requieren dos moléculas de NADH como elementos reductores; muy probablemente, las necesidades energéticas reales sean más elevadas, dada la existencia de ciclos "fútiles".

Como se comentaba en párrafos anteriores (véase pg. 216), los precursores de la neoglucogénesis, pueden reconocer diversos orígenes: Glúcidos o sus derivados (glucogénesis), lípidos (neoglucogénesis) y aminoácidos (neoglucogénesis).

A nivel muscular, el glucógeno y la glucosa se degradan a lactato, en el curso de la glucólisis anaeróbia (véase pg. 204). El lactato formado a dicho nivel, pasa a la sangre y, posteriormente, es captado por el hígado, en donde, previa transformación en piruvato, es nuevamente convertido en glucosa. Este proceso cíclico, conocido con el nombre de ciclo de Cori, permite la conservación y reutilización del potencial energético del lactato

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

(véase pgs. 209 y 210). De este modo, la gluconeogénesis va a desempeñar una función fundamental en el control orgánico de la lactiacidemia. Resulta importante resaltar que, el ciclo de Cori no permite una síntesis neta de glucosa, ya que el propio lactato procede de la misma. En la Fig. II-28, se perfila la estructura del ciclo de Cori.

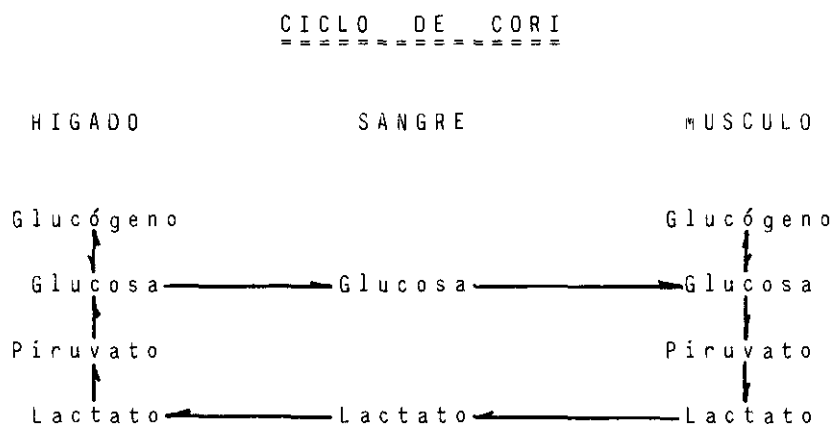


Fig. II-28.

Aun cuando teóricamente, la neoglucogénesis a partir de los lípidos, en concreto de los ácidos grasos, resulta posible, en la realidad, los ácidos grasos de un número par de átomos de carbono no constituyen elementos precursores de esta ruta anabólica. Los radicales acetil-CoA, liberados por β -oxidación de estos ácidos, son degradados hasta CO_2 en cada vuelta del ciclo de Krebs (véase pg. 210), no pudiendo, por lo tanto, asegurar la síntesis neta de glucosa. Contrariamente, los ácidos grasos de un número impar de átomos de carbono, si pueden instituirse en precursores

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

glucosídicos, ya que en la última etapa de su β -oxidación liberan propionil-CoA, que constituye un excelente substrato para los procesos neoglucogénicos. De modo complementario, los procesos de lipólisis a nivel del tejido adiposo, permiten la liberación, a partir de los triglicéridos, tanto de ácidos grasos como de glicerol, el cual constituye un substrato relativamente importante para la gluconeogénesis, representando un 5-10% de la glucosa neoformada. Si bien los ácidos grasos no pueden considerarse de una forma absoluta, precursores glucosídicos, se les suele atribuir una función estimulante del proceso gluconeogénico, que bien podría estar relacionada con la producción, durante sus rutas catabólicas, de NADH_2 coenzima estimuladora de la neosíntesis de glucosa (véase pg. 217).

La totalidad de los aminoácidos, a excepción de la leucina, pueden servir como substratos de la neoglucogénesis, ya que sus productos intermediarios de degradación, penetran fácilmente en la ruta anfibólica del ciclo de Krebs, a través de diversas reacciones anapleróticas (véase pg. 213). En la Fig. II-29, se esquematizan los distintos niveles del ciclo de Krebs en los que pueden penetrar los diferentes aminoácidos.

Entre todos los aminoácidos, la alanina constituye el mejor substrato para la neoglucogénesis. Entre sus posibles orígenes, y a nivel muscular, puede proceder, por transaminación, del piruvato, pasando ulteriormente a la sangre. Vehiculizada por la misma, llega hasta el hígado, donde acontece un auténtico proceso de concentración, para transformándose, de nuevo, en piruvato dar origen a glucosa, vía gluconeogénica. Proceso bioquímico que se conoce con la denominación de ciclo de Cahill, y que se representa en la Fig. II-30.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

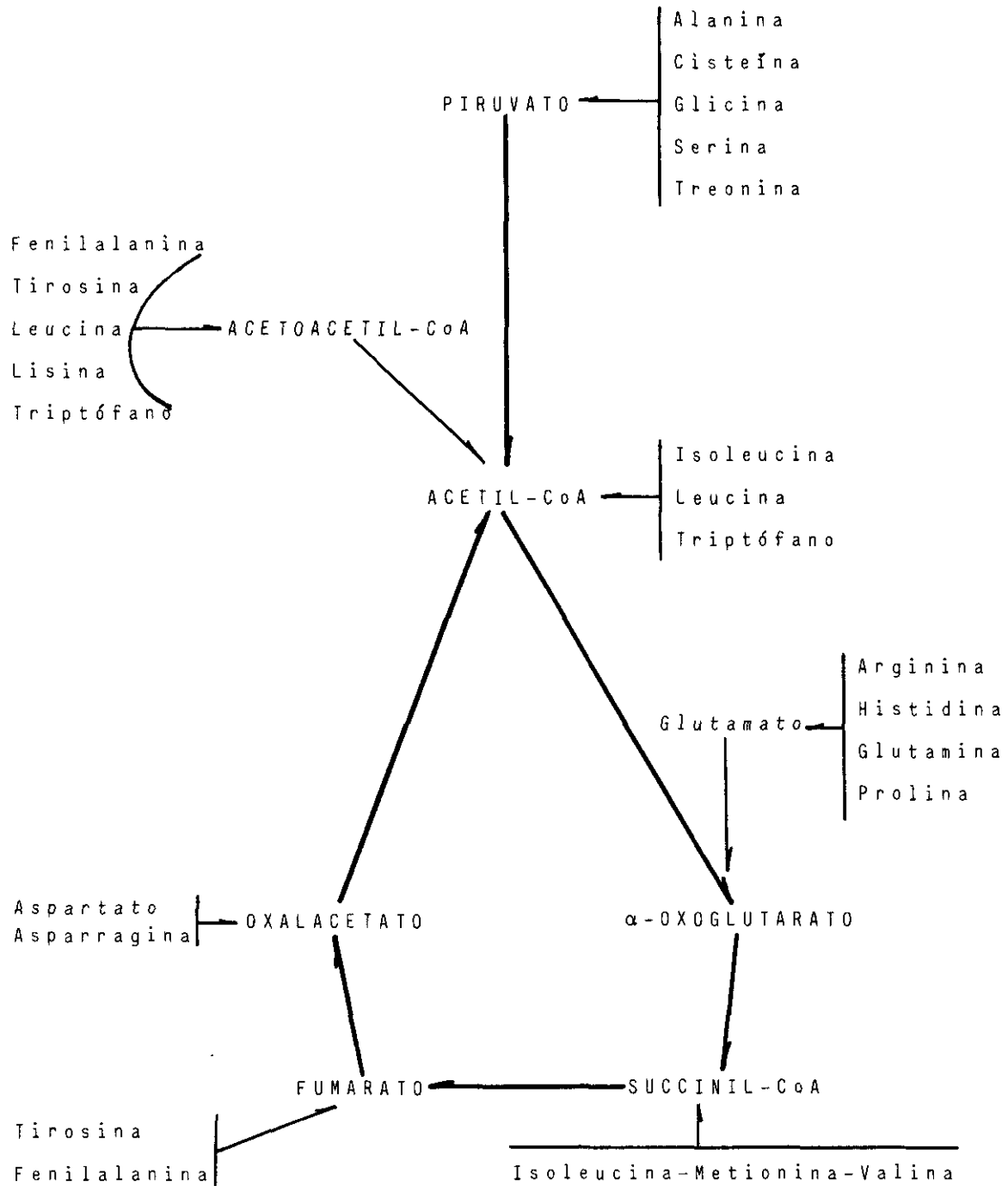


Fig. II-29.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El ciclo de Cahill, o ciclo de la alanina, resulta de una importancia considerable, dado que en la intimidad del mismo van a tener lugar los efectos reguladores del glucagón, el cortisol y la insulina sobre el proceso neoglucogénico. De modo que: a) La alanina es liberada por el músculo en mayor medida que el resto de los aminoácidos, al comienzo de los periodos de ayuno, concentrándose preferentemente en el hígado. b) Este aminoácido constituye el mejor substrato para la gluconeogénesis. c) Es un buen agente estimulante de la secreción del glucagón (véase pg. 161), el cual, a su vez, activa la gluconeogénesis. d) La concentración sanguínea de la alanina, al igual que la del glucagón, aumenta por acción del cortisol. e) La insulina decremента su captación hepática, y por ende la neoglucogénesis, si bien no modifica su liberación por el músculo. f) Los aminoácidos ramificados (valina, isoleucina, leucina), no glucogénicos directamente, al no ser degradados por el hígado pero sí por el músculo, aportan a este nivel los radicales aminados necesarios para la transaminación del piruvato, con síntesis de alanina y glutamina.

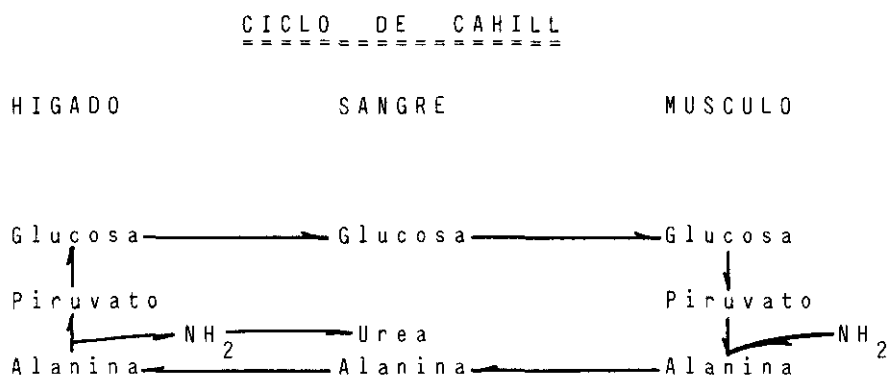


Fig. II-30.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Indudablemente, la neoglucogénesis es la vía del metabolismo glucídico que presenta una regulación más compleja. El mecanismo de control más importante lo constituyen las variaciones de los niveles sanguíneos de los diversos substratos (en especial lactato y alanina), al cual se añaden las complejas acciones hormonales, cuya importancia relativa resulta difícil de evaluar.

Tanto las catecolaminas (véase pgs. 97-98) como los glucocorticoides (véase pgs. 103-104), la hormona del crecimiento (véase pgs. 111-112) y el glucagón (véase pgs. 164-165), a través de la lipólisis y proteólisis que inducen, son capaces de aumentar los dinteles sanguíneos e intracelulares de múltiples compuestos intermediarios de la gluconeogénesis; a la vez que incrementan la transferencia intrahepática de los aminoácidos, a nivel de la membrana plasmática (también es probable que, la membrana mitocondrial tenga una función reguladora). A su vez, la presencia de mayores cantidades de acetyl-CoA activará alostéricamente a la piruvatocarboxilasa (véase pg. 214), enzima clave del proceso neoglucogénico (véase pg. 217).

Complementariamente, el cortisol fomenta la biosíntesis de determinados enzimas que intervienen bien en el catabolismo de los aminoácidos (tirosinoaminotransferasa, triptófanooxigenasa...) o de la gluconeogénesis propiamente dicha (PEP-carboxicinas, gluco-6-fosfatasa...), inhibiendo coetáneamente diversos enzimas glucolíticos (Ashmore, 1968)^{22...}.

El sistema de la adenilciclase, con mayor producción de AMP-c, sería una nueva vía suplementaria, utilizada por las catecolaminas y el glucagón, para favorecer la gluconeogénesis. El AMP-c actuaría, por un mecanismo aún no precisado, a nivel de la PEP-carboxicinas (véase pg. 217). Sin embargo, su efecto más importante sobre esta vía, derivaría de la inhibición de la piruvato-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

-cinasa (véase pg. 205), aunque sin duda, también de la fosfofructocinasa (véase pg. 205) y de la fructosa-6-fosfato-2-cinasa. De esta forma, el reciclaje de substratos, a estos dos niveles, sufre un bloqueo directo, lo que permitiría sobre todo, la expansión de la vía neoglucogénica. Todo ello unido, a una inhibición - por parte del AMP-c - de la 1-6-difosfatasa (véase pg. 217) de fructosa.

El neto predominio de las hormonas contrareguladoras, sobre la insulina, característico de la fase de reflujo (véase pg. 193) explicaría la supremacía del proceso de neosíntesis glucémica que acontece en este periodo inicial de la agresión quirúrgica.

* En el sentir de Blackburn (Blackburn, 1977)^{54...55}, la elevación de la neoglucogénesis que ocurre tras la agresión orgánica, y su aparente capacidad no reprimida, podría explicarse óptimamente en función de "un mecanismo para producir trabajo hepático", con la finalidad de mantener la temperatura central, con el subsecuente efecto colateral de producción de glucosa.

La concepción de Blackburn, expuesta en el párrafo anterior, adolece a nuestro entender, de una visión termodinámica global del proceso orgánico postagresivo. Considerando que por cada gramo de nitrógeno catabolizado por vía gluconeogénica, se obtiene un rendimiento de 0,657 gramos de glucosa (véase pg. 216), y que la excreción diaria de nitrógeno ureico, en estas circunstancias singulares, oscila entre 8-15 gramos (promedio 10 grs.), se podría estimar que la neosíntesis de glucosa se cifraría alrededor de 25-50 gramos, equivalentes a 100-300 Kcalorías. "Paquete calórico" realmente nimio, entre un 12-16% de las necesidades energéticas orgánicas reales (Kinney, 1975)^{55...56} ante tal evento, pero imprescindibles para los órganos vitales estrictamente glucode-

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

pendientes (encéfalo, células sanguíneas, capa medular del riñón...). Ante la agobiante necesidad calórica, los depósitos grasos del organismo se van a erigir en los auténticos abastecedores energéticos: Liberando, merced a lipólisis, ácidos grasos a partir de triglicéridos (véase pg. 219), que ulteriormente serán oxidados, total o parcialmente, a través del ciclo anfibólico de Krebs; mientras que los ácidos grasos con número impar de átomos de carbono, podrán participar en la neosíntesis glucémica, el resto de los ácidos grasos, carecen de tal posibilidad. Por lo tanto, han de ser los aminoácidos los máximos responsables de proporcionar, al hígado y al riñón, las estructuras moleculares precursoras de la neoglucogénesis, penetrando en sus íntimos mecanismos a través de reacciones anapleróticas del ciclo de Krebs.

De forma que, ante las escasas reservas glucídicas del organismo (véase pg. 196), ante la existencia de órganos vitales estrictamente glucodependientes (véase pg. 55) y ante la exacerbación extraordinaria de las necesidades energéticas, circunstancias concomitantes durante la agresión quirúrgica, la unidad orgánica va a recurrir a sus depósitos vitales de lípidos y proteínas, con la finalidad de atender, y en lo que cabe satisfacer, las crecientes demandas de glucosa y calorías; generándose un auténtico proceso de "autocanibalismo" para la supervivencia corporal.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.2. Alteraciones del metabolismo lipídico

Johnson, en 1956^{3 3 2 . . .}, demostró que el choque por torniquete, se acompañaba de una elevación de los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol plasmáticos.

Pocos años después, Wadstrom (1958)^{6 7 4 . . .} constató que, tras una intervención quirúrgica, se producía un incremento de las tasas plasmáticas de ácidos grasos no esterificados, y que dicho aumento, podía disminuirse con la previa administración de glucosa.

En sus clásicos estudios, Moore (1959)^{4 5 6 . . .} describió la abundante pérdida de tejido adiposo que ocurría después de un traumatismo.

Realizando estudios en pacientes no alimentados durante el periodo postoperatorio, Kinney (1970)^{3 5 4 . . .} comprobó que las reservas grasas orgánicas, proporcionaban hasta un 75-90% de las calorías necesarias en situación tan singular, siendo el resto de la demanda energética satisfecho por los glúcidos y las proteínas; es preciso reseñar que, los enfermos compendiados en dicho estudio, no presentaban complicaciones postoperatorias.

Los lípidos representan en el organismo humano, aproximadamente, el 12% del peso corporal total, encontrándose la mayor parte de los mismos en forma de triglicéridos de depósito, localizados en el tejido adiposo, y una pequeña proporción, pero funcionalmente muy importante, constituyendo elementos estructurales de los tejidos.

En la tabla II-23, se esquematizan los depósitos grasos orgánicos, según opinión de diversos autores (Cahill 1966^{8 3 . . .}, Passmore 1974^{5 1 0 . . .}, Bistrian 1977^{4 8 . . .}).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

	RESERVAS	GRASAS	CORPORALES
	<u>Contenido total</u>		<u>Kcal almacenadas</u>
Cahill (1966)	15.000	grs.	141.000
Passmore (1974)	9.000	grs.	84.600
Bistrian (1977)	17.020	grs.	160.000

Tabla II-23.

No obstante, la proporción de la grasa corporal puede variar ampliamente; así en un obeso, la grasa orgánica puede abarcar más del 50% de su masa corporal, mientras que en un atleta, puede suponer menos del 10% de su masa corporal. Por otro lado, las mujeres tienden a acumular mayor cantidad de grasa que los hombres.

Los lípidos desempeñan multitud de funciones fisiológicas en el organismo, que de un modo meramente académico, podrían dicotomizarse en funciones estructurales y en funciones metabólicas, aunque en la realidad, ambas se imbrican extensamente.

Entre las funciones estructurales, cabe destacar: La formación de tejido adiposo, con una triple funcionalidad, conseguir un aislamiento hidrotérmico, una protección contra los traumatismos, un mantenimiento de los órganos en su posición anatómica y, sobre todo, constituir una reserva energética de primer orden. El formar parte arquitectónica de la estructura de las membranas celulares y mitocondriales (fosfolípidos de las membranas, esfingomielina de las cubiertas nerviosas...). El servir como elementos transportadores de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Entre las funciones metabólicas, son reseñables: La de constituir la fuente más poderosa de energía potencial, dado que tras su completa oxidación (a CO_2 y H_2O) se obtienen 9,3 Kcal/gr.gra. lo que indirectamente impide la desintegración proteica con fines energéticos y, por ende, favorece el almacenamiento nitrogenado. Los ácidos grasos constituyen elementos básicos de los triglicéridos, en tanto que los ácidos grasos esenciales (linoleico, linolénico, araquidónico), además, son los precursores de las prostaglandinas. El colesterol es el compuesto inicial en la ruta biosintética de los esteroides, los ácidos biliares y la vitamina D. Los fosfolípidos, al margen de mantener en solución las lipoproteínas plasmáticas - haciéndolas más miscibles en agua - pueden servir como fuente de radicales fosfato para reacciones químicas celulares. La cefalina de las plaquetas interviene en el fenómeno de la hemostasia.

El metabolismo intermediario de los lípidos, va a acontecer a tres niveles: Nivel hepático, nivel adipocítico y a nivel sistémico, con características distintivas y específicas en cada uno de ellos.

En el hígado, los lípidos pueden seguir tanto rutas anabólicas como catabólicas. Las diversas estructuras lipídicas (triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos...) pueden ser conjugadas con diversas fracciones proteicas plasmáticas (pre- β , β , α -pre β , albúmina), para dar origen a las lipoproteínas, ya sean ligeras (pre- β) o pesadas (β , α -pre β , albúmina), que van a representar las formas "fundamentales" de transporte de los lípidos a través del plasma, con destino a los tejidos periféricos. Llevar a efecto la neosíntesis de ácidos grasos y/o su elongación, así como la biosíntesis de los triglicéridos (LIPOGENESIS). La víscera hepática utiliza hasta un 80-90% de los ácidos grasos libres

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

plasmáticos, captados por la misma, para biosintetizar triglicéridos, el 20% de los cuales queda almacenado en los hepatocitos mientras que el 80% restante retornará al plasma, en forma de lipoproteínas ligeras (LDL y VLDL). Otras rutas anabólicas, serían la biosíntesis de los cuerpos cetónicos (CETOGENESIS) y la del colesterol (COLESTEROGENESIS); tanto la lipogénesis como la cetogénesis y la colesterogénesis, van a presentar un nexo de unión, tener un origen común en el acetl-CoA de origen lipídico. Frente a la disparidad de los procesos neosintéticos (lipoproteínas, lipogénesis, cetogénesis, colesterogénesis), a nivel hepático la única vía catabólica de los lípidos será la β -oxidación de los ácidos grasos libres y la hidrólisis de los triglicéridos (LIPOLISIS). Tanto las rutas neosintéticas como la vía degradativa, se definen por su insulinoindpendencia.

A nivel del tejido adiposo, predomina, esencialmente, la biosíntesis de triglicéridos, a partir de los ácidos grasos libres plasmáticos (FFA) - también denominados ácidos grasos no esterificados (NEFA) - y del gliceraldehído, producido durante la glucólisis. Esta vía catabólica de los glúcidos, también puede ser el origen de los ácidos grasos esterificados, a través del acetil-CoA y por procesos biosintéticos específicos. La totalidad de estos procesos, en contraposición con los que acontecen a nivel hepático, son estrictamente insulinodependientes.

A nivel tisular sistémico, la vía catabólica resulta hegemónica, con claro predominio del proceso de β -oxidación de ácidos grasos, ya tengan su origen en los FFA (5%) o en las lipoproteínas ligeras (95%). Es de destacar, que el sistema nervioso central carece del completo equipo enzimático para llevar a término la mencionada β -oxidación y que, sólo muy lentamente, llega a adaptarse para la posible "utilización" de ciertos cuerpos cetó-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nicos (β -OH-butirato).

3.2.1. LIPOLISIS

La lipólisis es el proceso, en virtud del cual, se hidrolizan los triglicéridos en sus componenetes básicos, es decir, en glicerol y ácidos grasos. Los triglicéridos, o triacilglicéridos, aun cuando representen los lípidos más sencillos (esterificación de una molécula de glicerol con tres moléculas de ácidos grasos) constituyen la forma principal, casi anhidra, de almacenamiento orgánico de ácidos grasos en el tejido adiposo y, cuantitativamente, el grupo más importante de lípidos en el ser humano, hasta el 95% de la grasa corporal. Dado que su valor energético es el más elevado de todos los principios inmediatos (9,3 Kcal/gr), se instauran como un auténtico "almacén de energía potencial" para el organismo, siendo capaces de aportar un 50-90% de la energía consumida en el transcurso de un "trabajo" físico intenso.

Mientras que los ácidos grasos en general y, en particular los denominados esenciales (linoleico, linolénico, araquidónico), desarrollan una función fundamental energética (al margen de su importancia para la formación de las membranas celulares, metabolismo de las mitocondrias, biosíntesis de las prostaglandinas, protección frente a las radiaciones ionizantes, decremento de la colesterolemia...), el glicerol resulta muy poco importante como fuente de energía, derivando su importancia en base a ser transportados de ácidos grasos y elemento gluconeoformador, a través del proceso neoglucogénico (véase pg. 216).

El proceso lipolítico se efectúa en el hígado y, sobre todo, en el tejido adiposo (véasen pgs. 228 y 229), iniciándose merced

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a la actuación enzimática, sobre el triglicérido, de una triglicéridolipasa hormonosensible, activada por medio de una reacción fosforilizante dependiente del AMP-c (sistema adenilciclase), de forma que, cualquier elevación del contenido intracelular del AMP-c y, especialmente en los adipocitos, condiciona una hidrólisis de los triacilglicéridos, con incremento de los niveles sanguíneos de los ácidos grasos libres (FFA o NEFA) y del glicerol.

La triglicéridolipasa hormonosensible resulta directamente activada, vía adenilciclase, por las catecolaminas (véase pg. 97), el glucagón (véase pg. 165) y la hormona del crecimiento (véase pg. 112). Ciertas hormonas hipofisarias, tales como la ACTH, la FMS (fat mobilising substance) o la melanoestimulina, también ejercitarían efectos adipocinéticos, aunque por mecanismos aún no bien conocidos, constatables clínicamente. Los glucocorticoides y las hormonas tiroideas igualmente intervendrían como activantes de la lipólisis, a través de mecanismos indirectos. Los primeros por su conocida "acción permisiva", favoreciendo la acción de las catecolaminas (véase pg. 104); las segundas, actuando probablemente sobre las fosfodiesterasas, a las que inhibirían (véase pg. 122). Contrariamente, la insulina es, con gran diferencia, la principal inhibidora de la lipólisis, favoreciendo por un lado la entrada de glucosa al espacio intracelular y, por tanto la formación de glicerofosfato - vía glicolítica -, por el otro, al oponerse a un aumento de los niveles intracelulares del AMP-c (véase pg. 154).

La triglicéridolipasa hormonosensible actuando enzimáticamente sobre un triacilglicérido, es capaz de liberar únicamente un ácido graso, dando origen a un diacilglicérido, sobre el que intervendrán de modo sucesivo dos lipasas no hormonosensibles, digliceridasa y monogliceridasa, hasta conseguir la total liberación

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de los tres ácidos grasos y del glicerol. En la Fig. II-31, se esquematizan los diferentes "pasos" de la lipólisis.

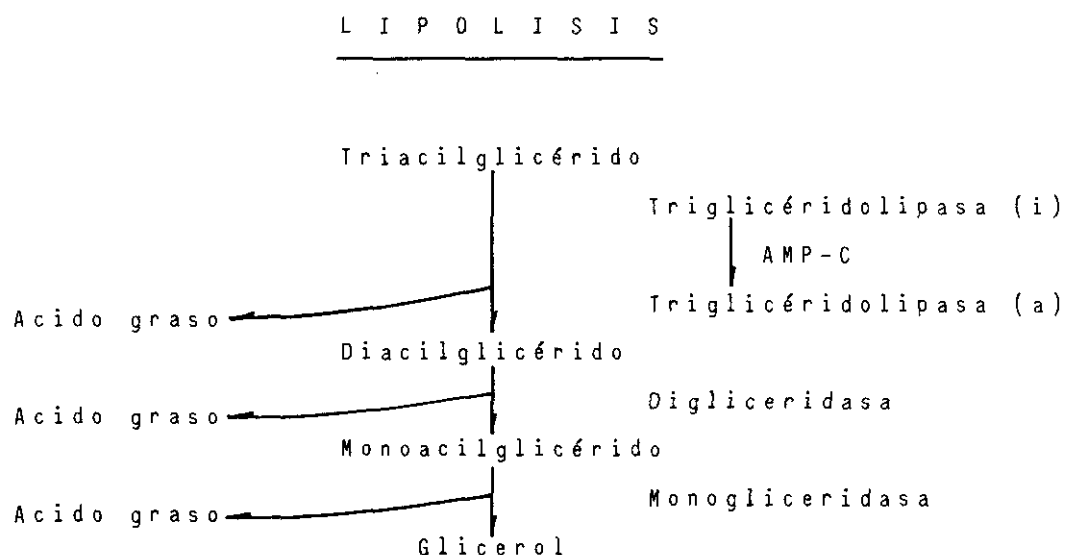


Fig. II-31.

El glicerol producido, en el transcurso de la lipólisis, es transformado en el hepatocito en glicerolfosfato (gliceroquinasa), reacción que no sucede en el adipocito al carecer del enzima específico. El gliceraldehído-3-fosfato formado, bien por acción de la gliceroquinasa o como producto intermediario de la glicólisis, puede ser "incluido" en las rutas metabólicas glicídicas (glicólisis, gluconeogénesis...), o bien ser reutilizado para la biosíntesis endógena de triglicéridos.

Ora siga rutas anabólicas (gluconeogénesis, síntesis de triglicéridos) ora siga rutas catabólicas (glicólisis) su nivel plasmá

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

co se considera índice de la intensidad lipolítica.

Los ácidos grasos libres, procedentes de la hidrólisis de los triglicéridos, dado su carácter de liposolubilidad pueden difundir, por fenómenos pasivos, a través de la membrana celular hacia el torrente sanguíneo. Representando la fracción metabolizable de los lípidos de reserva del organismo, de utilización catabólica inmediata; serían los equivalentes a la glucosa en el metabolismo glicídico, o a los aminoácidos en el metabolismo proteico.

Los ácidos grasos libres plasmáticos (FFA o NEFA) proceden, casi exclusivamente, de la lipólisis a nivel adipocítico, pues sólo una pequeña porción de los NEFA, reconocen su origen en la acción de la lipoproteinlipasa del endotelio capilar sobre los triglicéridos circulantes (lipoproteínas ligeras). El paso de los FFA desde el tejido adiposo a la sangre (LIPOMOVILIZACION), acontece cuando la hidrólisis supera a la síntesis de triacilglicéridos, mecanismos opuestos coexistentes al mismo nivel y, en cuyo equilibrio, intervienen diversos factores.

En el plasma, los FFA se unen a la albúmina para ser transportados al resto de los tejidos orgánicos; el 80% de los FFA enlazados a la albúmina están representados por los ácidos oleico, linolénico, palmítico y esteárico. Su tiempo de permanencia plasmática resulta realmente escaso, vida media de 1-3 minutos, a consecuencia de su rápida captación por los tejidos, en particular el hígado (25-55%), el músculo estriado y el tejido adiposo. Aun cuando el mecanismo de captación tisular resulta mal conocido, se sabe que es proporcional a la tasa plasmática de NEFA circulantes y a la disponibilidad energética de las células.

Una vez en el espacio intracelular, los FFA pueden seguir una de las dos rutas siguientes: β -oxidación o incorporación a la es

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

estructura triglicérica (hígado y tejido adiposo).

La degradación oxidativa de los NEFA se va a efectuar, sobre todo, en el hígado, en los músculos, el tejido adiposo, el pulmón, el riñón y el sistema retículoendotelial. Dicha oxidación, va a proporcionar, en condiciones normales, un 45% de las calorías necesarias, cantidad que puede incrementarse hasta el 90% ante requerimientos energéticos elevados (trabajo muscular intenso, durante la intervención quirúrgica y el traumatismo, en el estado de ayuno...)

La mayoría de los ácidos grasos siguen, fundamentalmente, la ruta de la β -oxidación, o espiral de Lynen, si bien algunos pueden ser catabolizados por un sistema de ω -oxidación. Tanto los ácidos grasos saturados como los insaturados, siguen la misma vía catabólica, aunque los segundos, precisan la actuación complementaria de equipos enzimáticos estereoisoméricos específicos. En este caso, el número de moléculas de ATP producidas, durante la oxidación de un ácido graso monoenoico o polienoico, resulta algo menor que en la oxidación del ácido graso saturado correspondiente, dado que los ácidos enoicos poseen un número menor de átomos de hidrógeno y, por lo tanto, menos electrones que transferir al O_2 , vía de la cadena respiratoria. Los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono, también pueden ser oxidados en la espiral de Lynen, separándose, sucesivamente, restos de acetil-CoA, hasta llegar a la molécula de propionil-CoA, resto terminal de tres átomos de carbono, compuesto que será transformado en succinil-CoA, producto intermediario del ciclo anfibólico de Krebs.

El mecanismo de la β -oxidación de los ácidos grasos, se lleva a cabo en las mitocondrias de la globalidad de los tejidos orgánicos y, únicamente es posible, en aerobiosis, previa activación

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

enzimática de los FFA (acil-CoA-sintetasas) a nivel citosólico, seguida del transporte a través de las membranas mitocondriales hasta el compartimento principal.

El ciclo de las cuatro reacciones de la β -oxidación (1ª deshidrogenación, hidratación, 2ª deshidrogenación, escisión) se representan en la Fig. II-32; reiniciándose el ciclo hasta que el ácido graso correspondiente es transformado en acetil-CoA, al perderse en cada vuelta de la espiral de Lynen dos átomos de carbono, en forma de acetil-CoA.

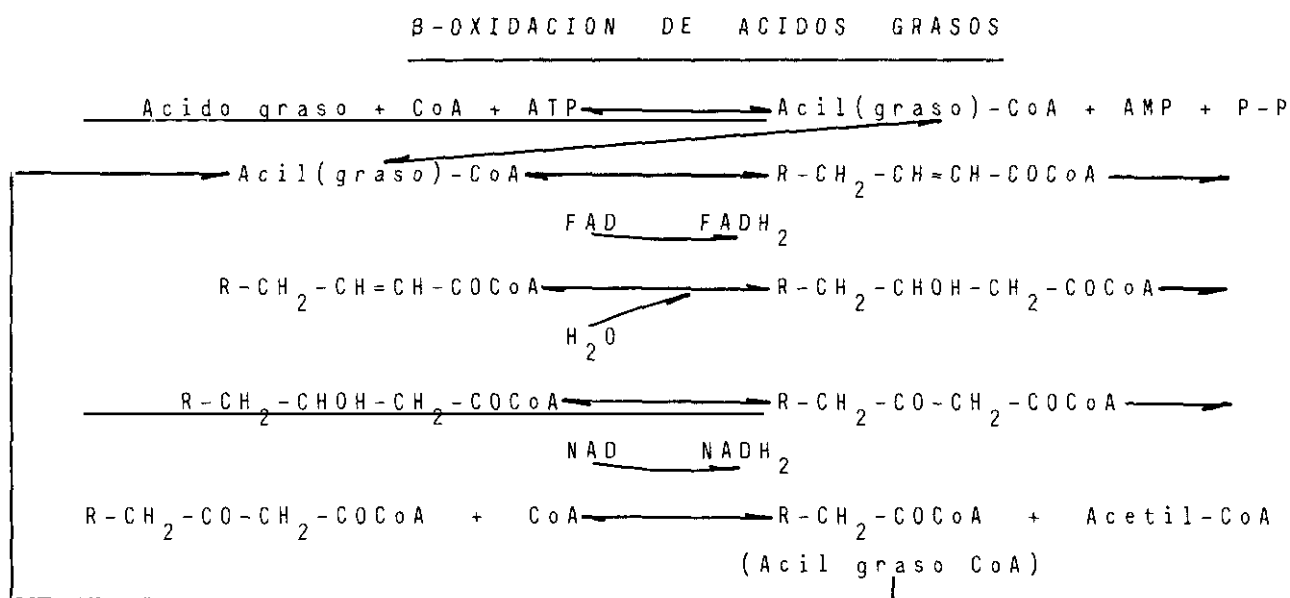


Fig. II-32.

El acetil-CoA puede ser oxidado siguiendo el ciclo de Krebs, o bien penetrar en la vía cetogénica. Los hidrogeniones resultantes de la β -oxidación del ácido graso, son transferidos hasta el

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

O₂ por las cadenas de transporte, con lo cual, la energía de oxidación es transformada en enlaces de elevado nivel energético en las moléculas de ATP (oxidación fosforilante). Cada paso de la espiral de Lynen, permite la formación de cinco moléculas de ATP a partir de otras tantas moléculas de ADP.

Tanto las hormonas tiroideas (véase pg. 122) como la hormona del crecimiento (véase pg. 112), estimulan específicamente la catabolización oxidativa de los ácidos grasos.

3.2.2. LIPOGENESIS

La biosíntesis de los lípidos, constituye un importante proceso metabólico en la mayoría de los organismos. Debido a la limitada capacidad de los animales superiores para almacenar polisacáridos; la glucosa ingerida en exceso para sus necesidades energéticas inmediatas y para su capacidad de almacenaje, se convierte, por la glicólisis, en piruvato, y después en acetil-CoA, a partir del cual se sintetizan los ácidos grasos. Estos a su vez, son convertidos en triacilglicéridos, que poseen un contenido energético muy superior al de los polisacáridos, y pueden ser almacenados en grandes cantidades en el tejido adiposo.

La lipogénesis consiste, fundamentalmente, en la síntesis endógena de ácidos grasos y triglicéridos, a partir tanto de los lípidos como de los glúcidos ingeridos con la alimentación cotidiana; realizándose, de modo eminente, durante los periodos de un aporte energético excesivo.

La biogénesis lipídica, acontece, básicamente, en el hígado y en el tejido adiposo, y aunque también es viable a nivel muscu-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lar, se encuentra modulada por el estado nutricional orgánico.

Los sistemas enzimáticos necesarios para la síntesis "ad novo" de ácidos grasos, se localizan tanto en las mitocondrias como en los compartimentos extramitocondriales, siendo éstos mucho más activos, y representan, probablemente, el sistema principal de lipogénesis en el organismo humano.

A nivel mitocondrial, la biosíntesis lipídica acontecería a través de la inversión del proceso de β -oxidación; no obstante, la acil-CoA-deshidrogenasa (1ª reacción de deshidrogenación) resulta poco activa en el sentido de la reducción del dehidroacil-CoA ($R-CH_2-CH=CH-COCoA$). Para esta hidrogenación, se ha aislado del hígado una deshidroacil-CoA reductasa específica, que requiere, como coenzima donadora de hidrogeniones, NADPH. El producto final de esta ruta biosintética, inversión de las reacciones de β -oxidación, sería el ácido esteárico (18 átomos de carbono). Este proceso, conocido como espiral de Winckel, no tiene en cuenta la eficiencia de la lipogénesis, por lo que su importancia es limitada, ya que los ácidos grasos de cadena larga se forman, solamente, en pequeña cantidad.

A nivel citosólico, la neosíntesis de ácidos grasos saturados, es llevada a cabo por un proceso que, difiere significativamente, de las reacciones de la β -oxidación.

La fuente primordial de todos los átomos de carbono, constitutivos de la molécula del ácido graso, va a ser el acetil-CoA, formado en las mitocondrias ya sea por descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico, o por la β -oxidación de los ácidos grasos o por la degradación oxidativa de ciertos aminoácidos. Aun cuando el acetil-CoA no puede traspasar "per se" la membrana mitocondrial, paso del espacio intramitocondrial al espacio citosólico, su grupo acetilo es transferido a través de la misma en for-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

mas químicas complejas: Bien en forma de citrato, utilizando el sistema transportador de tricarboxilatos (acetil-CoA + oxalacetato \longrightarrow citrato + CoA + ATP \longrightarrow acetil-CoA + oxalacetato + ADP), o por transferencia enzimática a la carnitina (acetil-CoA + carnitina \longrightarrow acetil-carnitina + CoA \longrightarrow acetil-CoA + carnitina).

* Durante la agresión quirúrgica, la disponibilidad de acetil-CoA, con fines lipogénicos, puede encontrarse mermada en base a: Una menor cantidad de acetil-CoA procedente de los procesos glicolíticos, dada la situación de resistencia insulínica - con una menor penetración de la glucosa al espacio intracelular y dificultades en su ulterior catabolización (véase pgs. 136 y 205) - , y a consecuencia de una hipotética competitividad frente al acetil-CoA, entre las rutas catabólicas-anabólicas, ante la demanda inminente de elevados consumos energéticos.

Antes de que los grupos del acetil-CoA puedan ser utilizados por el complejo enzimático iniciador de la lipogénesis (ácido graso-sintetasa), debe tener efecto una reacción preliminar importante, la transformación del acetil-CoA en malonil-CoA (acetil-CoA-carboxilasa), que es el precursor inmediato de catorce de los dieciseis átomos de carbono del ácido palmítico, acil graso sintetizado por esta ruta anabólica. La reacción catalizada por la acetil-CoA-carboxilasa (acetil-CoA + CO_3H^- + ATP \longrightarrow Malonil-CoA + ADP + Pi), que es un enzima alostérico, constituye la etapa reguladora primaria - o limitadora de la velocidad - de la biosíntesis citosólica de los ácidos grasos. La acetil-CoA-carboxilasa, resulta prácticamente inactiva en ausencia de sus moduladores positivos, citrato e isocitrato, siendo inhibida por la adrenalina (véase pg. 97), el glucagón (véase pg. 165), el AMP-c, por una elevación de la concentración hística de los NEFA o del

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

acil-CoA; mientras que la insulina la activa intensamente.

Una vez formado el malonil-CoA, las reacciones subsiguientes para la formación del ácido graso, se realizan a través de una secuencia de sucesivas etapas (reacción cebadora, transferencia de malonilo, reacción de condensación, primera reacción de reducción, etapa de deshidratación, segunda reacción de reducción) catalizadas por los seis enzimas constitutivos del sistema de la ácido graso-sintetasa. La séptima proteína (ACP) necesaria en la neosíntesis, que por sí misma no posee actividad catalítica alguna, es la proteína portadora de grupos acilos (ACP), a la cual se unen, covalentemente, las cadenas de ácidos grasos en forma-ción; la función de la ACP en la biosíntesis del ácido graso, sería análoga a la del CoA en el proceso de β -oxidación del mismo, servir como estructura de anclaje, a la cual están esterificados los acilos intermediarios. Tras realizarse siete ciclos comple-tos de las reacciones catalizadas por la ácido graso-sintetasa, y con la participación de ATP y NADPH - que son consumidos -, es biosintetizado el ácidos palmítico (16 átomos de carbono).

En la mayoría de los organismos, el sistema de la ácido graso-sintetasa se "detiene" en la producción del ácido palmítico; se-gún parece, debido a que el centro de unión de la β -ceto-acil-ACP-sintasa (primera reacción de reducción) para el grupo acilo, puede acomodar tan sólo una gama específica de longitudes de ca-dena, además de que el palmitoil-CoA, funciona como retroinhibi-dor del sistema ácido graso-sintetasa.

Los ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono, se formarían por la misma vía anabólica. En este caso, la biosínte-sis es cebada por una molécula iniciadora de propionil-S-ACP, en lugar de acetil-S-ACP, a la que se adicionarían sucesivas moléculas de dos átomos de carbono, por medio de condensaciones con el

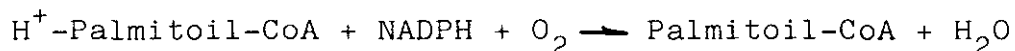
II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

con el malonil-S-ACP.

El ácido palmítico, para cuya biosíntesis orgánica se requieren catorce moléculas de NADPH -imprescindibles en las etapas reductoras- provenientes en gran parte de la oxidación del NADP⁺ a través de la vía de las pentosas (véase pg. 206), componente final normal del sistema de la ácido graso-sintetasa, es el precursor, en la mayoría de los organismos, del resto de los ácidos grasos de cadena larga, tanto saturados como insaturados.

La prolongación de la estructura molecular del ácido palmítico para "conseguir" ácidos grasos saturados de cadena más larga, entre los que el ácido esteárico es el más abundante, tiene lugar debido a las acciones de diversos sistemas enzimáticos, uno de los cuales funciona en las mitocondrias (complejo reaccional similar al de la β -oxidación del ácido graso) mientras el otro, lo hace a nivel del retículo endoplásmico (con secuencia reaccional idéntica a la del sistema de la ácido graso-sintetasa, excepto en que utiliza el CoA -como portador de acilos- en lugar de la ACP).

La neosíntesis de los ácidos grasos no saturados, se inicia a partir de los ácidos palmítico y esteárico, precursores de los dos ácidos grasos monoenoicos más comunes en los tejidos animales (palmitoleico y oleico). Aconteciendo en el retículo endoplasmático de las células hepáticas y adiposas, por medio de un sistema enzimático específico de monooxigenasa, en presencia de NADPH y O₂:



La globalidad de los ácidos grasos polienoicos hallados en los mamíferos, se sintetizan a partir de cuatro ácidos grasos monoenoicos (palmitoleico, oleico, linoleico y linolénico) mediante

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

reacciones de ulterior prolongación y/o desaturación. Dos de estos ácidos grasos monoenoicos, el linoleico y el linolénico, no pueden ser sintetizados por los mamíferos, debiendo ser obtenidos del mundo vegetal, por lo que se les denomina "ácidos grasos esenciales" (ácidos linoleico, linolénico y araquidónico).

El sistema enzimático responsable de la desaturación de ácidos grasos, parece responder a los cambios endocrinológicos y nutricionales, en el mismo sentido que la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa (véase pg. 238).

Por todo lo cual, la regulación de la biosíntesis orgánica de los ácidos grasos (saturados, monoenoicos, polienoicos) va a depender de: Aporte de acetil-CoA, existencia de coenzima reducido NADPH_2 (deben ser oxidadas siete moléculas de G-6-P, vía de las pentosas, para que se produzca la cantidad precisa de este coenzima, requerida para la neosíntesis de una molécula de ácido palmitico), actividad cinética de la acetil-CoA-carboxilasa y de la citratoliasa. La función reguladora de la citratoliasa se comprende, si como parece ser, la cantidad de acetil-CoA disponible para la biosíntesis de ácidos grasos depende del citrato, procedente directamente de la mitocondria, o bien del sintetizado a partir del glutamato en el compartimento extramitocondrial.

El segundo aspecto de la lipogénesis (véase pg. 236), sería la síntesis endógena de los triglicéridos. Los triacilglicéridos, lípidos de depósito o de almacenamiento, son activamente sintetizados a nivel de las fracciones mitocondriales-microsomiales de las células hepáticas y adiposas de los animales vertebrados.

En el hígado, son captados el 60% de los ácidos grasos plasmáticos (FFA) con los que se realiza una síntesis endógena de triglicéridos, parte de los cuales son almacenados "in situ" y el

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

resto vuelven al plasma sanguíneo, en forma de lipoproteínas.

Para la biosíntesis endógena de los triacilglicéridos, se requieren dos precursores principales: El gliceraldehído-3-P y los acil(graso)-CoA-AS. El primero de ellos, procedente, normalmente, de la di-OH- acetona-P (producto intermediario de la vía glicolítica de Embden-Meyerhoff), si bien en ciertos tejidos (riñón e hígado) puede ser formado por fosforilización directa (gliceroquinasa) del glicerol, en presencia de iones Mg^{++} .

La primera etapa de la formación de triglicéridos, consiste en la acilación de los grupos hidroxilos libres del radical gliceril fosfato por dos moléculas de acil(graso)-CoA, originándose un ácido lisofosfatídico y, posteriormente, un ácido fosfatídico; estas reacciones tienen efecto, preferentemente, con acil-CoA-As de ácidos grasos saturados y no saturados, constituidos por 16-18 átomos de carbono.

El ácido fosfatídico, tras hidrólisis (fosfatidatofosfatasa), forma un diacilglicérido, que reaccionando con una tercera molécula de acil(graso)-CoA (diacilglicerina-acil-transferasa) da lugar al triacilglicérido.

Es preciso reseñar, que la reacilación de diglicéridos procedentes de la actividad lipolítica sobre los triglicéridos, revis^{te}, al parecer, escasa importancia cuantitativa en el ser humano. A la vez que, la fosforilización directa del glicerol (riñón e hígado) resulta prácticamente nula.

En las grasas de almacenamiento de los tejidos animales, los triglicéridos suelen tener una composición mixta, esto es, contienen dos o más ácidos grasos diferentes. Si bien es verdad que no se tiene un amplio conocimiento de los mecanismos enzimáticos por los que la identidad y posición de los diferentes grupos acil^{os} los grasos en los triacilglicéridos resulta especificada, se ha

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

observado que los ácidos grasos insaturados (monoenoicos y/o poli-enoicos) esterifican, preferentemente, la posición 2 del grupo glicerofosfato, mientras que las posiciones extremas (1-3) reciben los ácidos grasos saturados.

En consecuencia, la neosíntesis orgánica de triglicéridos no puede ser llevada a efecto sin la presencia de glicerofosfato, dependiente de la glicólisis anaeróbica (vía de Embden-Meyerhof) por lo que el aporte de glúcidos resulta directamente responsable del proceso lipogenético, en base a: Producción del radical acetil-CoA, preciso para la biosíntesis de ácidos grasos. Disponibilidad de gliceraldehído fosfato, imprescindible para la síntesis de triacilglicéridos.

3.2.3. CETOGENESIS

La cetogénesis consiste en la formación de los denominados cuerpos cetónicos (acetoacetato, β -OH-butirato, acetona), presentes normalmente en la sangre y que, representando derivados hidrosolubles de los ácidos grasos, constituyen substratos energéticos, especialmente importantes, para los músculos y el cerebro (véase pg. 229).

El fenómeno cetogénico debe ser integrado en el contexto general de las necesidades energéticas del organismo. De modo que, ante una reducción y/o supresión del aporte glicídico, la "utilización de las reservas glicídicas" se encuentra circunscrita, de modo temporal; a la subvención de las demandas insoslayables de los órganos estrictamente glucodependientes (véase pg. 194), en tanto que el resto de las necesidades energéticas son cubiertas, principalmente, con la lipomovilización y con la cetogénesis.

El acetoacetato penetra libremente en la célula, con indepen-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dencia de la presencia de insulina, y su utilización posterior depende de su reactivación y conversión en acetoacetyl-CoA, lo que habitualmente se produce por transferencia de una molécula de coenzima A (CoA) a partir del succinil-CoA. Ulteriormente, da lugar a acetyl-CoA, siendo oxidado a través del ciclo de Krebs (con producción de energía, en forma de ATP, y de coenzimas reducidas).

Mientras que el encéfalo puede adaptarse al consumo de cuerpos cetónicos, sin una adaptación enzimática particular - si bien parece que únicamente puede tener lugar en regiones cerebrales delimitadas en función de las permeabilidades regionales de la barrera hematoencefálica -, para conseguir hasta un 70% de sus requerimientos energéticos totales, otros tejidos, y en especial el músculo, pueden obtener hasta el 100% de sus demandas energéticas de los compuestos cetónicos, durante fases de emaciación. A nivel hepático, la oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos puede complementar la necesidad energética de la víscera, normalmente obtenida por la oxidación de aminoácidos (a.a.), a través de la neoglucogénesis, con la subsiguiente inhibición de la demolición proteica.

Todas estas observaciones, sugieren que la CETOGENESIS no es tan sólo una respuesta normal, sino esencial, en la adaptación metabólica del organismo a la emaciación; y sólomente, cuando han sido utilizadas al máximo las reservas lipídicas, se reducirá el catabolismo del nitrógeno endógeno (proteínas) al mínimo.

La célula hepática, a nivel mitocondrial, posee el sistema enzimático capaz de derivar parte del acetyl-CoA producido durante los procesos constitutivos del metabolismo intermediario, hacia la biosíntesis de los cuerpos cetónicos. Las moléculas de acetyl-CoA, precisas para la cetogénesis, provienen, fundamental

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

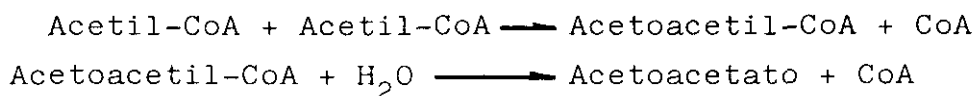
mente, de la degradación oxidativa de los ácidos grasos y, de modo secundario, del catabolismo de los aminoácidos cetogénicos (fenilalanina, tirosina, leucina, isoleucina), pero nunca proceden de los procesos glicolíticos, que no son cetogénicos ("la glucosa no es generadora de cuerpos cetónicos").

La lipólisis periférica, sobre todo a nivel del tejido adiposo, va a constituir la fuente principal de radicales acetil-CoA cetogénicos; mientras que la lipólisis intrahepática (acción cetogénica del glucagón por medio del AMP-c) adquiere una importancia secundaria. La cuantía del aporte de ácidos grasos libres (FFA) al hígado va a erigirse en el principal factor cetogénico, por una parte, debido a que la β -oxidación de los ácidos grasos conducirá a la formación de acetil-CoA (substrato primario de la cetogénesis), y por la otra, a que la lipólisis orienta el destino metabólico del acetil-CoA hacia la biosíntesis del acetoacetato, a través de diversos mecanismos: a) La β -oxidación de ácidos grasos implica una elevación de los niveles intramitocondriales de NADH_2 , que repercutirá sobre el par malato-oxalacetato mitocondrial en beneficio del primero; la disminución consecuente del oxalacetato condiciona una disminución de la síntesis del citrato y, por ende, de la utilización del acetil-CoA en el ciclo de Krebs. b) La actividad del ciclo de Krebs, evaluada por el consumo de O_2 , disminuye. c) Los ácidos grasos parecen inhibir también la actividad enzimática de la citratosintetasa y de la acetil-CoA carboxilasa y, por lo tanto, de todas las demás vías metabólicas posibles del acetil-CoA. (véase pgs. 210-211-238). Todos aquellos factores fisiológicos que estimulen los fenómenos de lipólisis periférica (véase pg. 231) y eleven el aporte de FFA al hepatocito, deben considerarse, en consecuencia, como cetogénicos; por el contrario, todos los factores antilipolíticos (véa

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

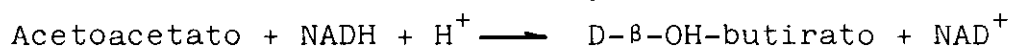
se pg. 231) y, en especial, la glucosa y la insulina, resultarían anticetogénicos. La glucosa permitiría, mediante su transformación en gliceraldehído-3-P, la reesterificación de los ácidos grasos liberados, de forma que se disminuiría su aporte al hígado; a la vez que, el citrato e isocitrato formados en el ciclo de Krebs, favorecerían la neosíntesis de ácidos grasos, merced a la activación de la acetil-CoA carboxilasa (véase pg. 238). La insulina, principal agente anticetogénico, actuaría a nivel periférico a través de sendos mecanismos: a) Incrementando la captación celular de glucosa y facilitando su transformación en glicerofosfato. b) Acción antilipolítica directa, por disminución de la concentración intracelular de AMP-c, de sus acciones fisiológicas o de ambas.

Los cuerpos cetónicos son sintetizados, fundamentalmente, a nivel de las mitocondrias del hepatocito, a partir del acetil-CoA cetogénico (véase pgs. 244-245), proceso controlado por el sistema de transporte de la carnitinaaciltransferasa (véase pg. 238), que facilita su penetración por la membrana mitocondrial interna. La condensación de dos moléculas de acetil-CoA (acetil-CoA-acetiltransferasa) da origen al acetoacetil-CoA, que merced a un proceso de desacilación (β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA) efectuado en la matriz mitocondrial, rinde acetoacetato libre (fuente principal del resto de cuerpos cetónicos). Una mínima proporción del acetoacetil-CoA, puede reconocer su origen en los cuatro últimos átomos de carbono de un ácido graso de cadena larga, después de la eliminación oxidativa de sucesivos restos de acetil-CoA en la matriz mitocondrial:



II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El acetoacetato libre formado, puede ser reducido enzimáticamente (D-β-OH-butirato deshidrogenasa) en presencia de NADH, rindiendo D-β-OH-butirato, o bien sufrir un proceso de descarboxilación (acetoacetato descarboxilasa) para formar acetona.



La totalidad de los cuerpos cetónicos formados en el transcurso de estas reacciones, puede difundir hacia fuera de los hepatocitos y, a través del torrente sanguíneo, ser transportados hasta los tejidos periféricos. A dicho nivel, el β-OH-butirato es oxidado a acetoacetato, que tras ser activado por el CoA (acetoacetyl-CoA) procedente del succinil-CoA (oxidación del α-oxogluutarato) es escindido tiolíticamente, para formar dos moléculas de acetyl-CoA, que pueden ser incorporadas al ciclo de Krebs.

En la Fig.II-33, se resume el fenómeno de la cetogénesis.

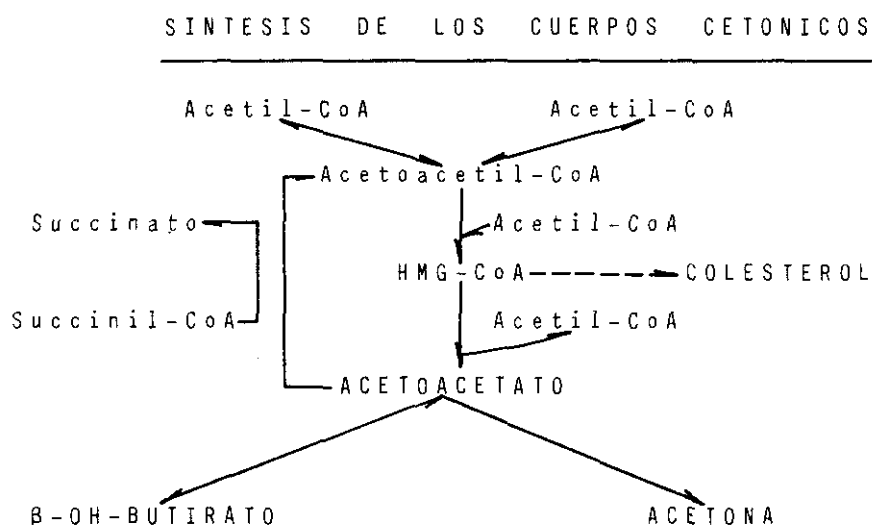


Fig. II-33.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

* Las necesidades energéticas orgánicas inherentes a la agresión quirúrgica, van a ser cubiertas en un elevado porcentaje, hasta el 75% (Blackburn, 1976)^{53...}, por los depósitos grasos corporales. Lo cual resultaría, desde un punto de vista fisiopatológico, comprensible dado: a) Las escasas reservas glicídicas de la unidad orgánica (véase pgs. 196-197). b) La existencia de órganos estrictamente glucodependientes (véase pg. 194). c) Los abundantes depósitos grasos corporales (véase pg. 227). d) El alto contenido energético potencial de la molécula lipídica (véase pg. 228).

En un individuo previamente sano, las reservas lipídicas de su organismo pueden producir, por lipólisis y a una velocidad "normal" de consumo energético, la cantidad adecuada de energía para cubrir las necesidades de demanda durante un periodo de 2-3 meses; la pérdida de hasta un 50% de dichas reservas lipídicas, no compromete vitalmente la supervivencia.

La oxidación directa de los ácidos grasos libres (FFA o NEFA) va a proporcionar el 45% de la energía necesaria, la oxidación parcial de los FFA a cuerpos cetónicos el 10,5% y la oxidación periférica de los cuerpos cetónicos (KB) el 19,5% restante. En un determinado momento, la contribución de las grasas a las necesidades energéticas globales del organismo, va a ser función directa de las concentraciones sanguíneas de los FFA y de los KB. Según Flatt (1974)^{214...}, dichas concentraciones sanguíneas de KB y FFA, estarían determinadas, en relación proporcionalmente inversa, por la cantidad de insulina plasmática presente en dicho momento. A este respecto, puede tratarse de un interés más que teórico, considerar la mutua influencia del metabolismo de los ácidos grasos y de la glucosa (ciclo glucosa-ácidos grasos) vislumbrada por Randle (1963)^{543...}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Los niveles plasmáticos de FFA elevados, tienden a un incremento de la captación y posterior oxidación de los mismos a nivel de las células musculares, con inhibición concomitante de la oxidación de la glucosa y, por lo tanto, reduciendo la utilización periférica de este holósido. La interrelación del metabolismo de las grasas y de la glucosa está, por consiguiente, gobernado parcialmente por mecanismos intrínsecos, que actúan a nivel enzimático, aunque el control superior es ejercido por las hormonas.

La inversión del cociente $I/G+GC+C$, acaecida durante la agresión quirúrgica (véase pg. 183), fomentará netamente los fenómenos lipolíticos (véase pg. 231), incrementándose los niveles de los FFA plasmáticos, así como su aporte a la víscera hepática. La β -oxidación de los ácidos grasos, a dicho nivel hepatocítico, producirá un gran número de moléculas de acetil-CoA, de origen lipídico, que por un lado no podrán ser "conducidas" hacia el proceso neoglucogénico (véase pg. 219), debiendo ser metabolizadas hacia la producción de cuerpos cetónicos (véase pg. 245) o catabolizadas directamente en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, ambas rutas con un marcado carácter generador de energía.

Pero los cuerpos cetónicos neosintetizados, no solamente van a resultar copartícipes en subsanar las demandas energéticas del organismo frente a la agresión quirúrgica (véase pg. 248), sino que van a representar una fuente energética imprescindible para el cerebro y el tejido muscular (véase pgs. 229-244), consumidores de β -OH-butirato en circunstancia tan singular, a la vez que actuarían como preservadores del consumo de glucosa y aminoácidos ramificados (Blackburn 1976^{53...}, Owen 1976^{494...}).

En la Fig.II-34, se representa la evolución de los niveles sanguíneos de β -OH-butirato en relación con la agresión quirúrgica.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

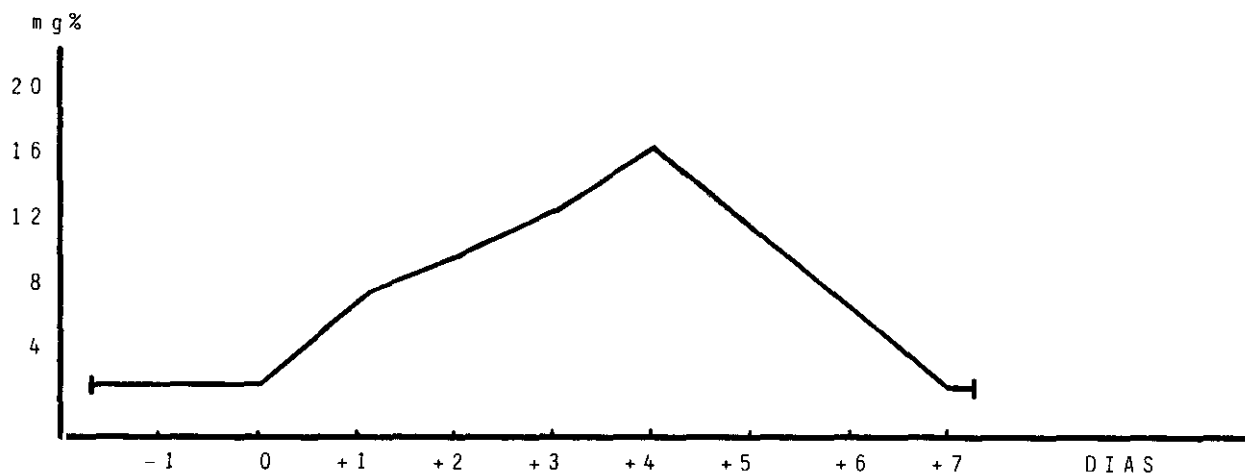


Fig. II-34. Niveles séricos de β -OH-butyrate y agresión quirúrgica

3.2.4. COLESTEROGENESIS-COLESTEROLISIS

El colesterol, alcohol policíclico del grupo de los esteroides, va a desplegar tanto funciones estáticas como dinámicas en el seno de la unidad orgánica, actuando como: a) Componente de las lipoproteínas y, por ende, transportador de ácidos grasos. b) Componente arquitectónico de las membranas celulares, junto a fosfolípidos y proteínas. c) Precursor de los esteroides, si bien la cantidad absoluta de colesterol transformada en esteroides resulta nimia, su funcionalidad es extremadamente importante. d) Precursor de los ácidos biliares y de la vitamina D₃ (endógena).

En la corriente sanguínea, se localiza en un momento determinado hasta un 10% del colesterol orgánico total, distribuido entre los compartimentos intra y extracelulares del siguiente modo:

50% Plasmático	50% Espacio intracelular (forma libre)	Leucocitos
		Hematíes
	2/3 Esterificado	Quilomicrones
	1/3 Forma libre	VDL

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La fracción plasmática de colesterol esterificado (2/3), está constituida, principalmente, por la "unión química" del alcohol policíclico con determinados ácidos grasos insaturados (ác. linoleico 50%, ác. oleico 19%, ác. palmítico 12%, ác. palmitoleico 7%, ác. araquidónico 4,5%).

La totalidad del colesterol plasmático, libre y esterificado, es intercambiable. Habiéndose estimado que el "pool" de colesterol intercambiable, en un adulto normal, sería del orden de 1 gr por Kg. de peso corporal, con un "turnover" estimado en 1 gr/día. La incorporación del colesterol plasmático a los distintos tejidos, se realiza, sobre todo, en forma de colesterol libre, bajo ciertas condiciones específicas: El colesterol plasmático es intercambiado con el de algunos tejidos, pero no con el de otros. La proporción de colesterol intercambiable, así como la tasa de intercambio, varía en los diferentes tejidos (máxima en hígado-médula ósea-suprarrenales, mínima en músculos y nula a nivel cerebral). El colesterol intercambiable de un mismo tejido, compendia varias fracciones, con velocidad de intercambio diferentes. De otra parte, es muy probable que solamente el colesterol libre sea la forma en que pueda ser transferido en sentido inverso, es decir, desde los tejidos a la sangre; siendo éste, un "paso" imprescindible, ya que mientras la colesterogénesis puede ser efectuada a distintos niveles, el catabolismo y eliminación del colesterol tienen lugar exclusivamente por vía hepática.

Hasta no hace muchos años, se pensaba que el hígado constituía el único órgano capaz de biosintetizar la molécula de colesterol. En la actualidad, se puede afirmar que la síntesis endógena de este alcohol policíclico acontece en la globalidad de los tejidos, a excepción, quizás, del cerebro adulto. Aun cuando la colesterogénesis por gramo de tejido resulte más intensa a nivel

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de la víscera hepática que en los tejidos extrahepáticos, estos últimos generan, de modo global, mayor cantidad de colesterol que los hepatocitos.

El hombre es capaz de sintetizar endógenamente alrededor de un gramo de colesterol al día, y aunque la colesterogénesis puede llevarse a efecto en la práctica totalidad de las células corporales (véase pg. 251), acontece, sobre todo, en el hígado, intestino, glándulas suprarrenales y piel; si bien es verdad, que los datos relativos a la cantidad de colesterol biosintetizado, en los diversos tejidos, son muy escasos.

La especie humana, como constituyente de los mamíferos, biosintetiza la molécula completa de colesterol a partir del acetato, vía acetato-escualeno-colesterol (acetil-CoA, acetoacetil-CoA, β -OH- β -metil-glutaril-CoA, mevalonato, isopentenil-pirofosfato, pirofosfato de geranilo, farnesil-pirofosfato, preescualen-pirofosfato, escualeno, lanesterol, colesterol). El enzima microsomal β -OH- β -metil-glutaril-CoA reductasa va a constituir, en la ruta metabólica acetato-escualeno-colesterol, el elemento clave, al regular la etapa limitante de la colesterogénesis, a la vez que "orientaría", en cierta manera, las moléculas de acetil-CoA hacia la síntesis del alcohol policíclico (véase pg. 247).

La actividad enzimática de la β -OH- β -metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-reductasa), va a ser modulada por factores de diversa índole: Dietéticos, hormonales, renales, biliares. El estado de ayuno, los aportes exógenos de colesterol y/o de ácidos grasos no saturados, van a inhibir, a nivel hepático, la HMG-reductasa y por lo tanto la síntesis endógena de colesterol; aun cuando máximas cantidades exógenas de colesterol variarán su concentración plasmática en un porcentaje de \pm 30%, y cantidades medias un \pm 15%. Sin embargo, el propio colesterol no parece ser el in-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

hibidor, habiéndose postulado que, el verdadero inhibidor sería bien una lipoproteína que contiene colesterol, o un ácido biliar o una proteína específica presente en la secreción biliar. Por el contrario, la administración de una dieta rica en ácidos grasos saturados, puede incrementar la concentración plasmática del colesterol en un 15-25%, debido, probablemente, a una excesiva liberación de moléculas de acetil-CoA, de origen lipídico, secundaria a la β -oxidación de dichos ácidos grasos, que son orientadas, inicialmente, hacia la ruta cetogénica (véase pgs. 247-249). Diversas hormonas van a ser capaces de actuar sobre la ruta colestero génica: El déficit de hormonas tiroideas eleva las tasas de colesterol sanguíneo, mientras que su exceso lo disminuye; las tirohormonas activarían la transformación del acetato a mevalonato (véase pg. 252) aumentando la disponibilidad de NADPH, pero, a su vez, acelerando la catabolización del colesterol a ácidos biliares y esteroides, con reducción del "pool" orgánico de colesterol, disminución de la colesteroemia y de la tasa de LDL. Los estados de insuficiencia insulínica (diabetes), cursan igualmente con elevaciones de la colestero génesis. Los estrógenos provocan descensos del colesterol sanguíneo (por disminución de la tasa de LDL), mientras que los andrógenos lo elevan. En las enfermedades que cursan con insuficiencia renal, la colesteroemia se eleva considerablemente, al igual que ocurre con los triglicéridos-fosfoglicéridos sanguíneos; ello, con probabilidad, debido a una inhibición de la lipasa lipoproteica, con menor eliminación de los mismos, lo que implicará un incremento considerable de sus concentraciones respectivas. Mediante técnicas de balance practicadas en el hombre, Grundy puso de manifiesto que, la expansión del "pool" de ácidos biliares inhibía la colestero génesis, mientras que la interrupción de la circulación enterohepática

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

co de los mismos, fomentaba la síntesis neta de colesterol. Sin embargo, como propusieran Weis & Dietschy, los ácidos biliares no ejercerían una acción directa en este sentido, sino que actuarían favoreciendo la absorción del colesterol, desde el conducto gastrointestinal; postulando que los ácidos biliares inhibirían, muy posiblemente, por un mecanismo de represión enzimática, más que por inhibición competitiva alostérica del enzima HMG-reductasa.

* Durante la agresión quirúrgica, se van a producir una serie de circunstancias endocrino-metabólicas que, incidiendo positivamente sobre la HMG-reductasa, serían capaces de fomentar el proceso colesterogénico. De un lado, el estado de "hipotiroidismo sin enfermedad tiroidea" (véase pg. 116) y de una supuesta "resistencia periférica" a la insulina (véase pg. 136); del otro, la exacerbación de la lipólisis periférica (aumento de los FFA plasmáticos) y las alteraciones del funcionalismo renal (véase pgs. 231-169). Eventos fisiológicos capaces de estimular, a través de la enzima HMG-reductasa, la colesterogénesis orgánica (véase pg. 253), al menos en las fases iniciales de la agresión quirúrgica.

La colesterólisis va a consistir en la hidrólisis de los ésteres del colesterol y posterior catabolización de la molécula del polialcohol cíclico.

La mayor parte del colesterol orgánico ("pool" estimado 140 gr) se halla esterificado por ácidos grasos de cadena larga, saturados e insaturados (véase pg. 251). Las glándulas suprarrenales contienen una elevada proporción de ésteres de colesterol, aun cuando su significado funcional no resulte bien conocido, se opina que tales ésteres se encontrarían en los tejidos que utilizan el colesterol como un precursor metabólico, sugiriéndose que, de

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

este modo, podrían actuar como "reservas de colesterol rápidamente disponibles".

Si bien el hígado contiene, a niveles mitocondrial y microsomal, una dotación enzimática (colesterol-acil-transferasa) capaz de formar ésteres del colesterol, va a ser a nivel plasmático donde se sintetizan, en el organismo humano, la práctica totalidad de los mismos. Bajo la acción enzimática de la colesterol-acil-transferasa (LCAT), es transferido un ácido graso desde la molécula de lecitina a la de colesterol libre, dando origen a la lisolecitina y colesterol esterificado; mientras la lisolecitina se incorpora a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLP ó pre- β -lipoproteínas), el éster de colesterol penetra, en parte, en el interior de las micelas grasas -en intercambio con triglicéridos-, y el resto se incorpora a la lipoproteínas de baja densidad (LDLP ó β -lipoproteínas) o a las lipoproteínas de alta densidad (HDLP ó α -lipoproteínas) o es transportado por los hematíes.

Según Glomset, la colesterol-acil-transferasa (LCAT) desarrollaría un papel capital en el intercambio de colesterol, entre el hígado y los tejidos periféricos. El colesterol libre de las membranas celulares pasaría a las lipoproteínas circulantes; a nivel del hígado, estas lipoproteínas abandonarían una parte de colesterol esterificado y se convertirían en lipoproteínas más densas. Tales moléculas lipoproteicas serían entonces la sede de una reacción de intercambio entre la lecitina y el colesterol, bajo la influencia de la LCAT, con la formación de nuevos ésteres a expensas del colesterol libre de origen periférico. En un nuevo paso a través del hígado, los ésteres del colesterol serían retenidos y, previa hidrólisis, la molécula de colesterol se incorporaría al "pool" hepático, que alimenta la formación de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ácidos biliares. En la Fig. II-35, se representa el hipotético ciclo de Glomset.

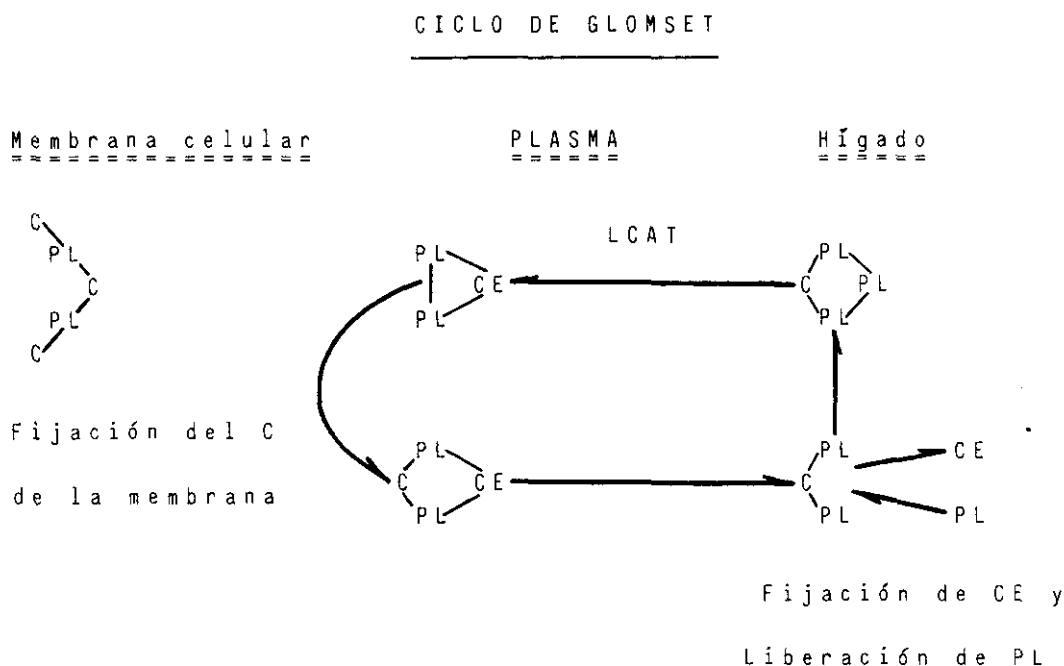


Fig. II-35. C=Coolesterol libre. CE=Coolesterol esterificado.
PL=Fosfolípido. LCAT= Lecitina-colesterol acil-
transferasa.

Los ésteres de coolesterol, localizados fundamentalmente en el plasma y el líquido linfático, son hidrolizados - en coolesterol libre y ácido graso - en el hígado. La víscera hepática, órgano clave en el metabolismo de los ésteres de coolesterol, posee, al menos, dos esterolesterasas diferentes (una localizada en el citoplasma y la otra, en las partículas microsómicas) capaces de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

llevar a efecto el proceso hidrolítico mencionado.

En condiciones normales, el colesterol que se incorpora diariamente al organismo humano es compensado con la pérdida de igual cantidad. A nivel hepático, el colesterol exógeno y endógeno puede seguir, básicamente, un triple destino: a) Excreción por la bilis, en forma de esteroides neutros. b) Degradación a ácidos biliares (hasta el 80%), siguiendo la misma vía excretora c) Intercambio con el colesterol plasmático y, a través de éste, con los "pools" intercambiables de los diferentes tejidos. La transformación del colesterol en hormonas esteroideas resulta cuantitativamente despreciable, si bien reviste gran importancia funcional. En la Fig. II-36, se representa un diagrama del catabolismo y excreción del colesterol, así como el intercambio del mismo entre los tres grandes compartimentos orgánicos (plasma, hígado y tejidos extrahepáticos).

* Durante la evolución fisiopatológica de la agresión quirúrgica, ante la enorme demanda energética, podrían ser hidrolizados, a nivel hepático, un mayor número de ésteres de colesterol, con la finalidad de aportar FFA, como estructuras fungibles. Lo cual conllevaría, un incremento hepatocítico de colesterol libre que, o bien podría ser catabolizado a ácidos biliares, o intercambiado con el plasma. Siguiendo la hipótesis de Glomset, esta fracción intercambiada, podría volver a reesterificarse (en función de la disponibilidad de lecitina y de la actividad de la LCAT) para mantener un aporte adecuado al hígado de FFA con finalidad energética. Tanto la elevación de los niveles, intrahepatocíticos, de colesterol como de ácidos biliares, podrían inhibir la HMG-reductasa, frenándose o incluso anulándose el proceso de colesterogénesis, activado en los estadios iniciales de la inter

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

vención quirúrgica (véase pgs. 252-253-254).

No obstante, la multitud de circunstancias concurrentes (hipotiroidismo sin enfermedad tiroidea, resistencia periférica a la insulina, mayor movilización de los "pools" del colesterol, insuficiencia renal funcional peroperatoria...) podrían justificar, hasta cierto punto, unas tasas de colesterol plasmático elevadas, a pesar de la existencia de condicionantes negativos en su proceso de biogénesis.

En la Fig. II-36, se esquematizan los procesos de catabolismo y excreción orgánicos del colesterol.

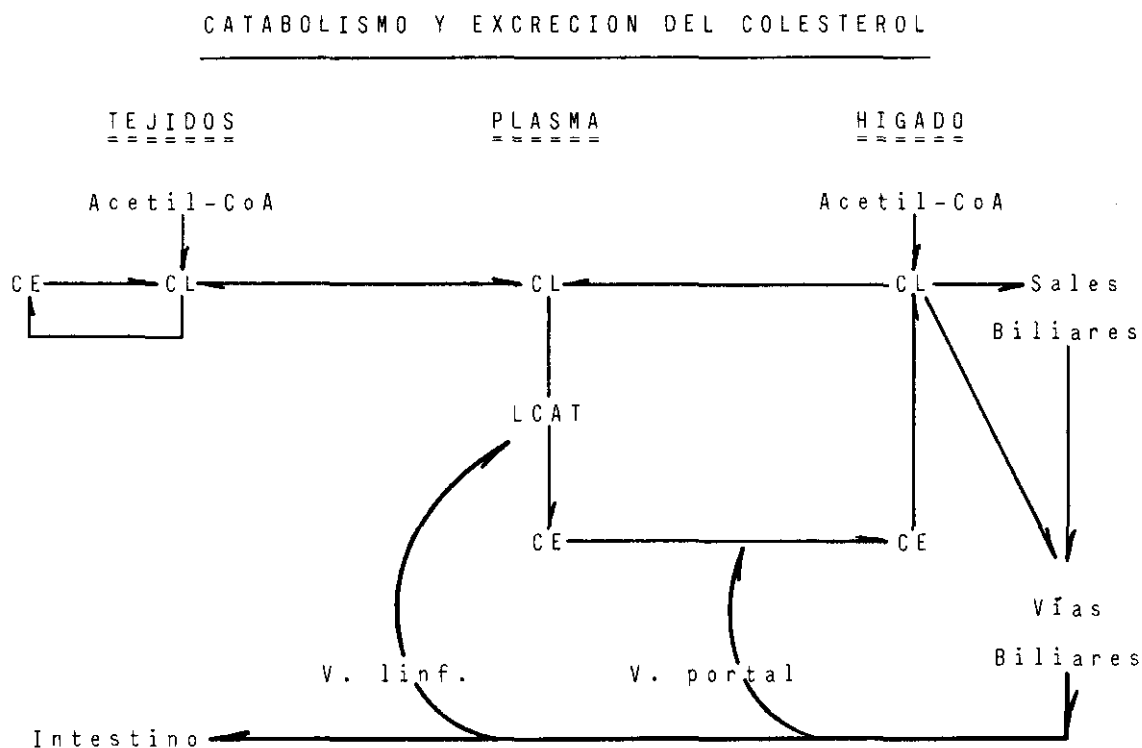


Fig. II-36. CL=Colesterol libre. CE=Colesterol esterificado.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.2.5. PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas (PGs) son derivados cíclicos de los ácidos grasos esenciales (véase pg. 241), estructuralmente análogos al ácido prostanoico, compuesto químico de síntesis artificial. Las PGs se van a caracterizar por su ubicua localización (tanto a nivel de los tejidos como en los líquidos orgánicos), por su escaso periodo de vida media y por ser capaces de desarrollar múltiples efectos fisiológicos, con un mecanismo de acción que remeda al de las hormonas.

La biosíntesis orgánica de las PGs, se inicia a partir de ciertos ácidos grasos polienuicos, conocidos como "ácidos grasos esenciales" (véase pg. 241), procedentes de la hidrólisis de los fosfolípidos, triacilglicéridos y ésteres del colesterol. Dicho proceso hidrolítico es activado, enzimáticamente, por diversas fosfolipasas (A_1 , A_2 , C), con claro predominio de la fosfolipasa A_2 . Dado que dicho enzima se localiza en la membrana celular, resultaría muy verosímil que, al menos el proceso inicial, la síntesis de PGs aconteciese a este nivel de la célula.

Ante la evidencia de que las concentraciones de ácido araquidónico libre resultan extremadamente bajas, se opina que la síntesis endógena de las PGs dependería de la liberación "in situ" de dicho ácido graso precursor, a partir de estructuras celulares de almacenamiento (Lands 1971)^{370..}, a cargo de la fosfolipasa A_2 (Kunze 1971)^{367..}. Al extremo que, determinados autores (Flower 1978^{221..}, Marcus 1978^{419..}) consideraron a la activación de la fosfolipasa A_2 como "el paso común limitante" de la biosíntesis prostaglandínica, como respuesta a estímulos diversos (físicos, químicos, hormonales, neurohumorales, inmunológicos...).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La actividad enzimática de la fosfolipasa A_2 resulta estimulada por las catecolaminas, la angiotensina II, la hormona antidiurética, la bradicinina, la trombina y los iones Ca^{++} ; mientras que es inhibida por los corticoides antiinflamatorios. El mecanismo desencadenante parece ser el cambio de la carga iónica del medio (Moncada 1978)^{453...}, con la consecuente activación de las fosfolipasas de membrana y liberación de ácidos grasos, procedentes de los fosfolípidos, componentes estructurales de la misma. Este proceso fisiológico puede tener lugar en cualquier célula del organismo, a excepción de los hematíes (Goodwin 1984^{254...}, Moncada 1978^{453...}), y el "paso limitante" sería, siempre, la liberación y disponibilidad del ácido araquidónico, por un proceso enzimático calcio dependiente (Wyngaarden 1985)^{701...}.

En la Fig. II-37, se representan los posibles orígenes orgánicos del ácido araquidónico, auténtico precursor de la síntesis orgánica endógena de prostaglandinas.

Sobre el ácido araquidónico liberado en el interior de la célula, actúa un sistema enzimático microsomial (Clayton 1967)^{98...}, conocido genéricamente como sistema prostaglandínsintetasa (Pong 1977)^{528...}, constituido, al menos, por dos enzimas diferentes: La lipoxigenasa y la cicloxigenasa. Mientras que la actuación de la lipoxigenasa, sobre el ácido araquidónico, daría lugar a la formación de los ácidos grasos hidroxilados (LEUCOTRIENOS), la cicloxigenasa catalizaría la formación de endoperóxidos (PGG_2 - PGH_2), compuestos intermediarios a partir de los que se abren tres posibles vías biosintéticas: La de las prostaglandinas primarias, la de la prostaciclina y la de los tromboxanos (Moncada 1978^{453...}, Moncada 1985^{454...}, Higgs 1985^{300...}, Wyngaarden 1985^{701...}).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

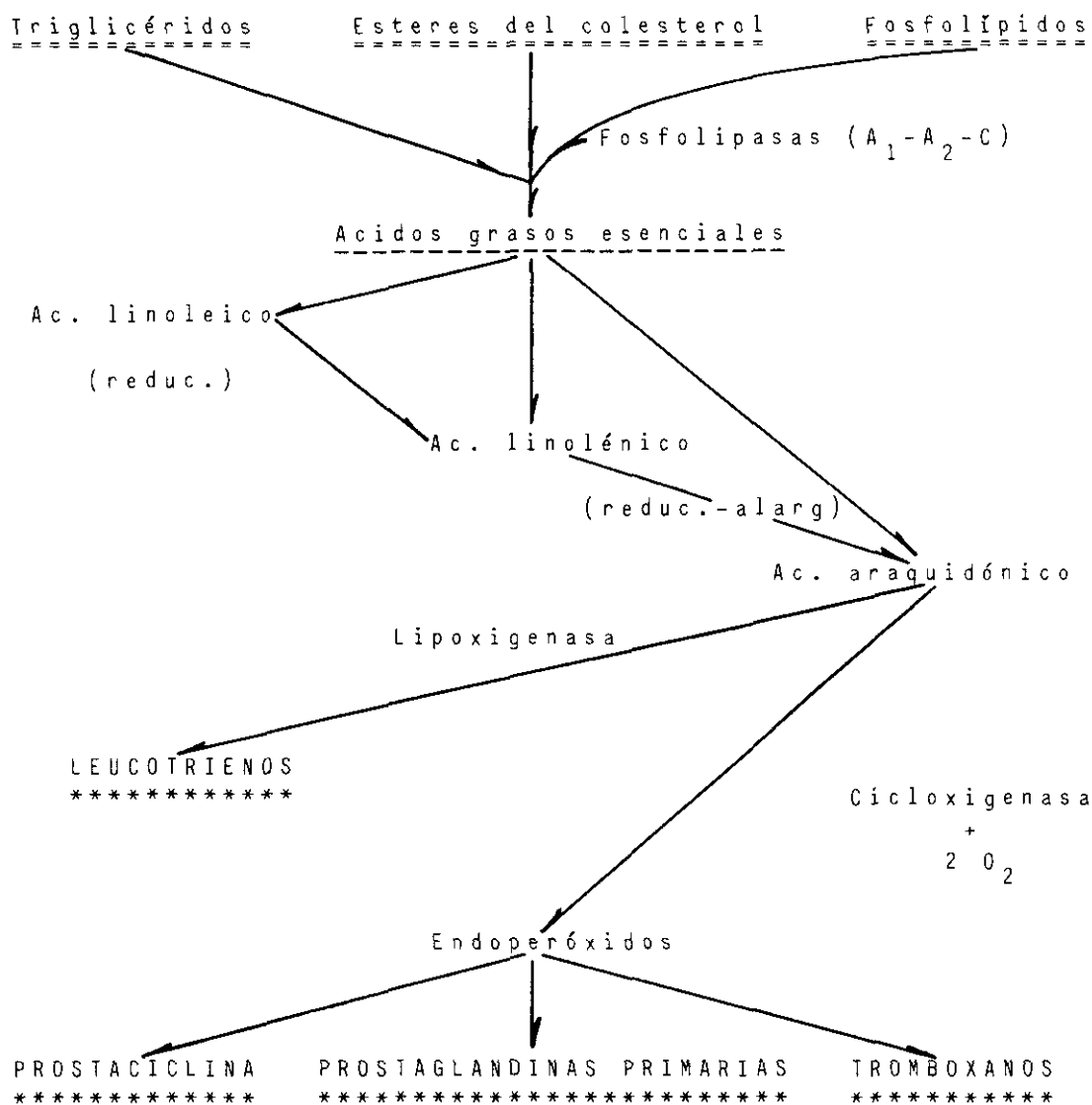


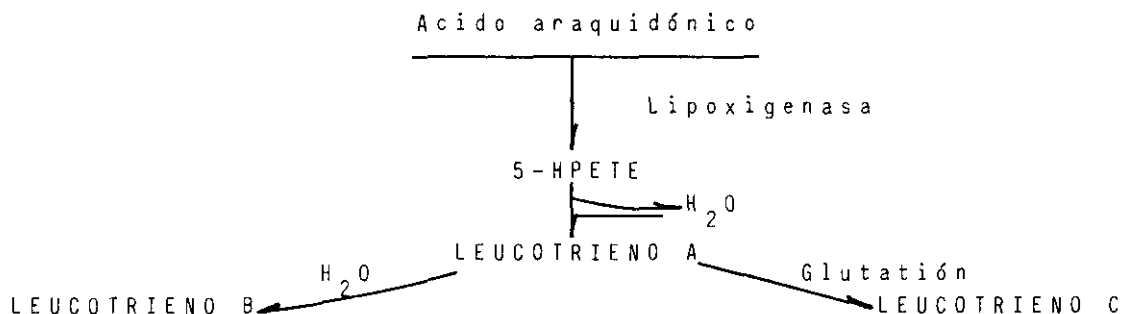
Fig. II-37.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En los diferentes tejidos orgánicos, existen isoenzimas de la lipoxigenasa y de la cicloxigenasa, y de ello dependerá la dirección que tome la cascada neosintética (Wyngaarden 1985)^{701..}.

Pese a los amplios conocimientos existentes sobre la peroxidación de lípidos, e identificación de lipoxigenasas en vegetales, el descubrimiento de enzimas de mamíferos que catalizasen específicamente la oxidación de los ácidos grasos polienoicos a los correspondientes hidroperóxidos, resulta relativamente actual (Hamb^{276..}berg 1974, Nugteren 1975^{483..}). En contraste con la ciclo-xigenasa de los ácidos grasos, que tiene una amplia distribución, la lipoxigenasa sólo se ha hallado, hasta ahora, en el pulmón, los leucocitos y las plaquetas.

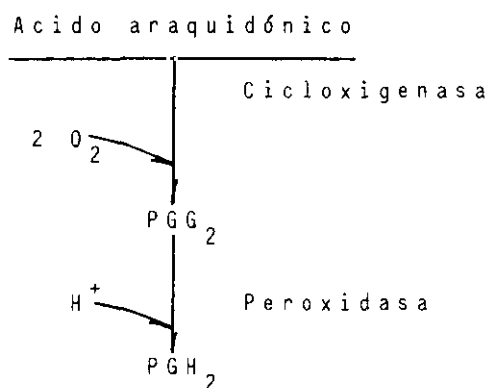
Los compuestos formados por la lipoxigenasa, a partir del ácido araquidónico, se conocen con la denominación global de LEUCOTRIENOS, estando formados por el ácido 12-hidro-peroxi-araquidónico (HPETE) y su producto de degradación el ácido 12-OH-araquidónico (HETE). Poco se sabe sobre su metabolismo ulterior, aunque ha sido demostrado que el HETE actúa como compuesto quimio-táctico para los leucocitos polimorfonucleares y para los macró-fagos alveolares, complementariamente al hecho de que estos compuestos se han identificado en los exudados inflamatorios; todo lo cual sugiere que puedan participar en el proceso de invasión celular durante el fenómeno de la inflamación.



II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Basándose en diversas observaciones de que la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) podía ser un producto del metabolismo del ácido araquidónico, a partir de las células del mastocitoma del ratón, se aisló un compuesto afín a la SRS-A, que se identificó como un nuevo producto de la vía metabólica de la lipoxigenasa (Leucotrieno C), formado por la adición de glutatión a un epóxido intermediario inestable (Leucotrieno A), durante la formación de los metabolitos dihidroxilados del ácido araquidónico.

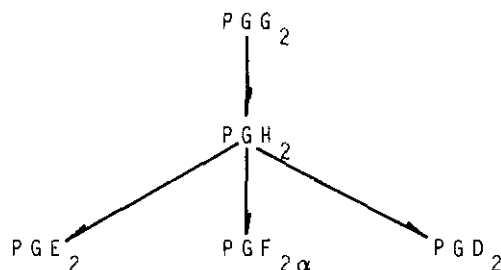
La cicloxigenasa de los ácidos grasos origina la oxigenación y ciclación de los mismos, para formar los endoperóxidos cíclicos (PGG_2 - PGH_2), compuestos muy inestables, de vida media 5 minutos. La reducción de PGG_2 a PGH_2 libera oxígeno, en forma de anión superóxido, que inactiva a la cicloxigenasa; los receptores de los radicales superóxido evitan esta inactivación.



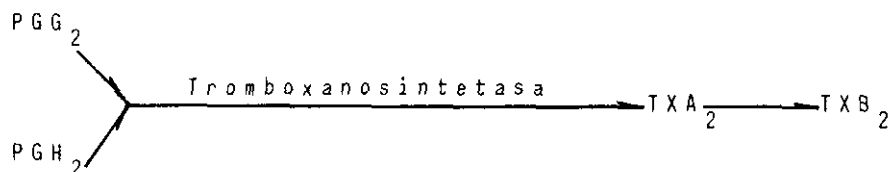
Los endoperóxidos, por isomerización no dependiente de enzimas específicas, dan lugar a las prostaglandinas primarias PGE_2 , PGD_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Flower 1978)²²²... Cuantitativamente, parece ser, que las dos prostaglandinas sintetizadas en mayor proporción serían la PGE_2 y la $\text{PGF}_{2\alpha}$, ambas excretadas en la orina, por lo que su

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

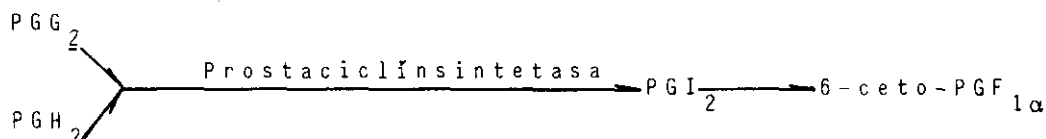
flujo urinario (algunos nanomoles al día) reflejaría su síntesis renal.



La actuación de la tromboxanosintetasa sobre los endoperóxidos dará origen a dos compuestos, químicamente muy inestables, pero biológicamente muy activos, el tromboxano A_2 (TXA_2) de vida media 30", que escindiéndose de forma no enzimática, dará origen al tromboxano B_2 (TXB_2), que resulta estable.



La tercera ruta metabólica de los endoperóxidos, consistiría en la actuación, sobre los mismos, de la prostaciclínsintetasa para rendir prostaciclina (PGI_2), de vida media 3 minutos, y que hidrolizándose no enzimáticamente, dará lugar a un compuesto estable, la 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$.



II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Tanto la lipoxigenasa como la cicloxigenasa, se encuentran de modo muy abundante a nivel microsomial, por lo que el factor limitante de la síntesis endógena de prostaglandinas primarias, tromboxanos y prostaciclina, parece ser, la disponibilidad del substrato precursor (ácido araquidónico). Aunque las prostaglandinas primarias (PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$) se forma no enzimáticamente, se han identificado isomerasas para la biosíntesis de la PGE_2 y la PGD_2 ; en cambio, resulta dudosa la existencia de una reductasa que influya en la formación de la $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Aunque la totalidad de los tejidos orgánicos parecen ser capaces de sintetizar los endoperóxidos, a partir del ácido araquidónico libre, el destino ulterior de los mismos parece depender de factores tisulares locales, no claramente definidos. Sin duda, la presencia de las diferentes isomerasas (lipoxigenasa-cicloxigenasa) varía de un tejido a otro. El riñón, el pulmón y el bazo son capaces de biosintetizar prostaglandinas primarias, tromboxanos y prostaciclina. Las plaquetas sintetizan, principalmente, tromboxanos. El endotelio vascular produce, sobre todo, prostaciclina.

Son múltiples los estímulos que favorecen la secreción de las PGs: La estimulación nerviosa, la perfusión de catecolaminas, la infusión de noradrenalina al riñón, la distensión y estimulación eléctrica de la víscera gástrica, infusión de acetilcolina o de angiotensina en las glándulas suprarrenales, inyección de dextrano o de cuerpos extraños en la circulación pulmonar... (Samuelsson 1972^{583..}, Hamberg 1973^{275..}, Dorp 1966^{168..}).

Estas observaciones parecían indicar que las PGs eran liberadas en los tejidos donde se sintetizaban, pasando posteriormente al espacio extracelular, y por ende al plasma (Pace-Asciak 1968^{502..}, Piper 1971^{525..}). El concepto de prostaglandinas como hor

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

monas circulantes se basaba en su débil inactivación en la sangre; no obstante, su actividad biológica decrecía intensamente tras su paso por el hígado (Samuelsson 1975^{584...}, Flower 1978²²²) y por el pulmón (Ferreira 1967^{204...}, Hamberg 1971^{274...}).

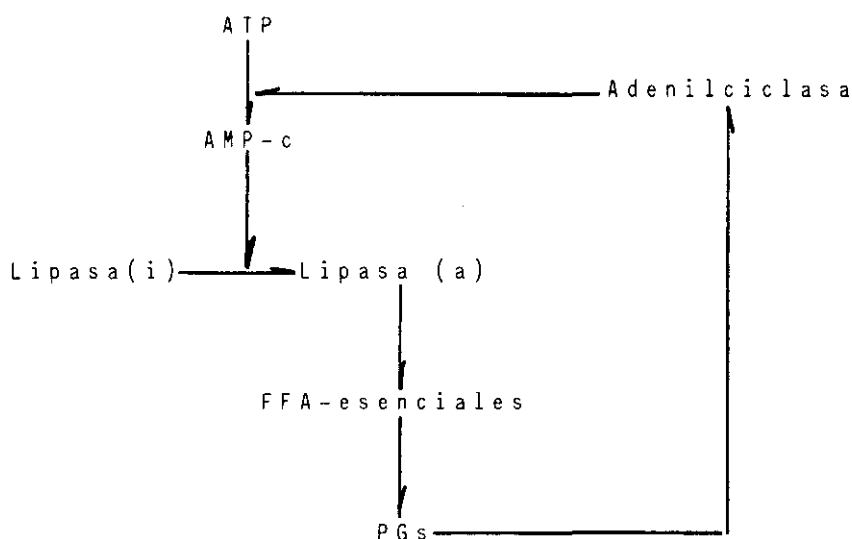
La existencia de un gradiente venoarterial, con concentraciones arteriales inferiores, hacía pensar que la degradación de las PGs (potentes sustancias estimulantes) actuaría como un factor protector frente a sus efectos prolongados debidos a la recirculación de las mismas (Vane 1969^{665...}, Bakhle 1977^{26...}). Todos estos datos, hacían concebir a las prostaglandinas como hormonas tisulares, que ejercían su acción muy cerca de su lugar de formación.

La naturaleza lipídica ácida de las PGs, las sitúa en una clase química exclusiva de autacoides, planteándose el interrogante de que si sus diversas acciones fisiológicas pueden ubicarse dentro del concepto tradicional de receptores específicos unidos a las membranas, del tipo teórico para explicar las actuaciones de los autacoides (tipo amina o péptido). Sin embargo, receptores para las PGE₁, PGE₂ y PGF_{2α} se han identificado en estudios de de la unión de ligandos.

Aunque se han descrito diversos mecanismos de acción para las prostaglandinas, una de las teorías más difundidas, y aceptadas, es su relación con el AMP-c y el sistema adenilciclasa. En múltiples tejidos, las PGs estimulan la síntesis del AMP-c, por activación de la adenilciclasa. El AMP-c formado estimularía, a su vez, a las lipasas liberadoras de ácidos grasos libres, entre los que se encontrarían los ácidos grasos esenciales, precursores de las PGs. Una vez formadas las mismas (PGs), actuarían negativamente, mediante un mecanismo de autoregulación o "feed-back", sobre la adenilciclasa.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

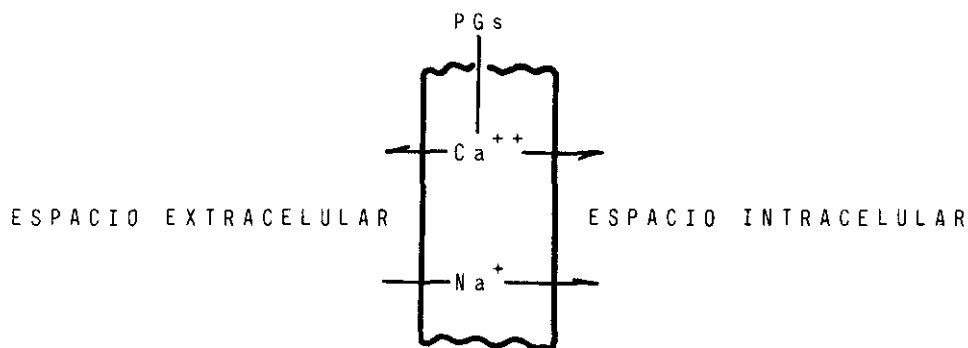
De lo que se deduciría la posibilidad de que las prostaglandinas actuasen como moduladores generales de la actividad del sistema adenilciclasa. Existen, no obstante, efectos de las PGs que resultan independientes del AMP-c. Además, han sido descritas relaciones entre las PGs y el GMP-c (guanosín monofosfato cíclico) pero su significado resulta mucho menos claro (Katz 1974^{34...}, Samuelsson 1978^{585...}, Vapaatalo 1978^{666...}).



Otros autores, han sugerido diversos mecanismos de acción de las prostaglandinas, considerando al ión Ca^{++} como intermediario de algunas de las acciones de las PGs a nivel metabólico, hormonal y, especialmente, muscular. Considerando que los movimientos del ión Ca^{++} a través de las membranas celulares, serían originados cuando, merced a un estímulo, los fosfolípidos darían origen a la formación de ácidos grasos libres (actuación enzimática de la fosfolipasa correspondiente) que transformándose en PGs intervendrían sobre el ión Ca^{++} , el cual se liberaría tanto al espa-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cio intra como extracelular, acompañándose del paso, concomitante, de ión Na^+ desde el exterior al interior de la célula, para el mantenimiento de la electroneutralidad. A nivel muscular, esta acción refleja, perfectamente, la fisiología de la contracción, que depende de la excitación de la membrana celular. Esta es provocada por la concentración del ión Na^+ en el interior de la célula, y al desplazar al ión Ca^{++} hacia el complejo actina-miosina, tiene lugar la contracción de la miofibrilla. Estos movimientos del binomio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ de la pared celular, inducidos por las PGs, serían los mismos que aparecen ante los estímulos eléctricos.



El mecanismo de acción de las PGs, y sustancias afines, ha sido ampliamente estudiado en las plaquetas. La PGI_2 , PGE_1 y la PGD_2 parecen inhibir la agregación plaquetaria a través de un incremento del AMP-c intracelular (aunque la PGD_2 actuaría sobre un receptor diferente al de las otras dos). La PGE_2 , que tiene un débil efecto fisiológico bifásico sobre la agregación plaquetaria, aumenta las concentraciones de AMP-c, a niveles inhibitorios de las PGs, y los disminuye en concentraciones que facilitan la agregación. Los endoperóxidos y el TXA_2 , que causan agregación plaquetaria, también reducen la actividad de la adenilciclasa, demostrable como una inhibición del aumento del AMP-c, in

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ducido por la PGE_1 o la PGI_2 , sugiriéndose que la PGH_2 o el TXA_2 disminuirían las concentraciones basales del AMP-c plaquetario. Aún resulta discutible si estos efectos se ejercen directamente, o por medio de un efecto sobre el ión Ca^{++} intracelular, pero existen pruebas de que el TXA_2 actúa como un ionóforo del calcio (Gerrard 1976^{239..}, Smith 1977^{625..}, Gorman 1978^{257..}).

Las prostaglandinas, así como el tromboxano y la prostaciclina, son compuestos que no se almacenan, sino que son sintetizados ante un estímulo (síntesis "de novo") y rápidamente degradados una vez concluidas sus acciones fisiológicas, siendo sus metabolitos eliminados de la célula (Samuelsson 1971)^{582..}. Esta rápida degradación es sumamente importante, puesto que protege al organismo de los catastróficos efectos que pudiera tener una elevación plasmática de estos compuestos.

Las enzimas degradativas se localizan, en su mayor parte, dentro del citoplasma, al contrario de lo que ocurría con el complejo prostaglandínsintetasa, el cual se localizaba en la membrana celular. Dicha degradación es llevada a cabo, sobre todo, a nivel del pulmón (capaz de eliminar el 80% de las PGs circulantes en una sóla pasada sanguínea por esta víscera (Mathe 1977)^{422.}), hígado y riñón, aunque también posible en el bazo, tejido adiposo, intestino y testículo; a excepción de la PGI_2 que no resulta inactivada a su paso por los pulmones, lo que ha hecho que sea considerada como hormona circulante.

Por todo lo cual, se deduce que las PGs se encuentran en concentraciones bajísimas en la sangre, y que no siempre representan las auténticas sustancias primarias, sino que muchas de ellas son productos de degradación.

En términos generales, las reacciones catabólicas enzimáticas son de dos tipos: Un paso inicial, relativamente rápido, catali-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

zados por enzimas específicas de las PGs y, en el transcurso del mismo, éstas pierden la mayor parte de su actividad biológica. Un segundo paso, relativamente lento, en el que los metabolitos resultantes del paso anterior (cadenas laterales de las PGs) son oxidados por equipos enzimáticos inespecíficos, probablemente idénticos a los responsables de la β y ω oxidación de los ácidos grasos (véase pg. 234), dando origen a un ácido dicarboxílico polar que es excretado por la orina; aunque los enzimas responsables de la oxidación de las cadenas laterales de las PGs se pueden localizar en diversos órganos (pulmón, riñón, intestino...), sería efectuada fundamentalmente a nivel hepático (Samuelsson 1975^{584...}, Flower 1978^{222...}).

Durante la primera etapa, van a intervenir cuatro enzimas: La 15-OH-deshidrogenasa (transformadora de las PGE_2 - $PGF_{2\alpha}$ en sus respectivos derivados 15-ceto). La δ -13-reductasa (transformadora de los derivados 15-ceto en 13,14-dihidro-15-ceto derivados). La PGE_2 9-ceto-reductasa (transformadora de la PGE_2 en $PGF_{2\alpha}$). La 9-OH-deshidrogenasa (transformadora del derivado 13,14-dihidro-15-ceto- de la $PGF_{2\alpha}$ en un derivado similar de la PGE_2).

La prostaciclina es transformada en un metabolito más estable, la 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$. En el hombre, el principal metabolito urinario tras la infusión de TXB_2 , es el dinor TXB_2 , resultante de una só la β -oxidación (Kindahl 1977)^{351...}, aunque también pueden producirse otras transformaciones metabólicas (Roberts 1977)^{552...}.

El problema radicaría en saber si la regulación de las concentraciones de las PGs, se efectúa, en parte, por una modulación de la actividad de estos enzimas. Han sido señalados varios factores, como la riqueza en sodio de la dieta, la concentración intracelular de guanosín monofosfato cíclico (GMP-c) y la bradicina, que actuarían modificando las actividades enzimáticas.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

* Cualquier intento de acercamiento científico al "campo" de las prostaglandinas, hace surgir de modo inmediato ciertas dificultades fundamentales, interrelacionadas entre sí, y que obstaculizan, en gran parte, la investigación.

En primer lugar, el planteamiento de las acciones biológicas de las PGs. Según parece, a la vista de los conocimientos actuales, las acciones de las PGs van íntimamente ligadas a la presencia de AMP-c (véase pg. 266), y que la presencia de las mismas implica un aumento de la concentración intracelular de este nucleótido. También se sabe, por numerosos experimentos, que al inyectar dichas sustancias a animales de experimentación, e incluso al hombre, se producen múltiples y variados cambios en diversas estructuras; sin embargo, poco se conoce de sus acciones fisiológicas sobre el organismo.

Este relativo desconocimiento va vinculado a una segunda dificultad, esto es, la disponibilidad de un método analítico satisfactorio, que permitiera cuantificar, de modo fiable, la concentración de estos compuestos eicosanoides en los fluidos corporales y en las diferentes estructuras orgánicas; objetivo difícilmente alcanzable, dada su característica vida media (véase pg. 259). Por otro lado, es preciso considerar las condiciones bioquímicas en las que se estudian los equipos enzimáticos participantes en los procesos metabólicos de las PGs, y que influyen decisivamente en la gama de "los productos obtenidos": La producción de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ se eleva en presencia de agentes reductores; en tanto que la presencia de ciertas proteínas incrementa el índice de isomerización de los endoperóxidos a PGD_2 , y el glutatión fomenta la formación de PGE_2 .

Finalmente, la resolución de esta segunda incógnita conduciría

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a poder deslindar la existencia o la ausencia de cuadros clínicos cuyo origen etiológico reconociese déficit o exceso, en un territorio orgánico determinado, de una o varias prostaglandinas y/o de AMP-c.

Si bien es verdad que los ácidos grasos en general y, los esenciales en particular, desarrollan una función eminentemente energética (véase pg. 230), no puede relegarse a olvido su participación, no menos trascendente, en los procesos fisiológicos de la unidad orgánica (constituyentes arquitectónicos de las membranas celulares, precursores de las PGs...). La intervención quirúrgica va a implicar la elevación de los dinteles plasmáticos de diversas hormonas - catecolaminas (véase pg. 80), hormona antidiurética (véase pg. 90), angiotensina II (véase pg. 168) -, de iones Ca^{++} , de bradicinina y trombina, todas ellas capaces de estimular la actividad enzimática de la fosfolipasa A_2 , iniciadora de la biosíntesis orgánica de las PGs (véase pg. 259-260); pero, el incremento coetáneo de las concentraciones sanguíneas de glucocorticoides (véase pg. 100) -inhibidores de la mencionada fosfolipasa A_2 - dará origen a un proceso binomial competitivo de cuya resolución dependerá la síntesis orgánica peroperatoria de los compuestos eicosanoides (PGs, Tx y Leucotrienos). Con un neto paso limitante, la disponibilidad del ácido araquidónico, tanto para la fosfolipasa A_2 como para el conjunto lipoxigenasa-ciclooxigenasa -muy abundantes a nivel microsomial- (véase pgs. 260 y 265).

Butler (1982)^{80...} detectó elevaciones plasmáticas de los niveles de TXB_2 en ratas sometidas a intervenciones quirúrgicas, por la simple manipulación técnica; observaciones ratificadas en estudios posteriores (Butler 1983^{81...}, Fink 1985^{208...}). Estudios de Vassar (1988)^{667...} demostraron variaciones sanguíneas de los

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

compuestos 6-ceto-PGF_{1α} (índice de formación de la PGI₂) y del TXB₂ (índice de formación del TXA₂) en pacientes quirúrgicos. En la opinión del autor, los incrementos observados podrían ser debidos, en parte, a las respuestas vasculares y humorales locales, consecuentes a la lesión tisular.

Alteraciones "in situ" de la vascularización, podrían inducir la liberación de bradicinina, histamina, serotonina... y por ende la activación de la fosfolipasa A₂; sin la modulación negativa de los glucocorticoides, que hipotéticamente no podrían alcanzar la "zona de lesión" debido a la deficitaria perfusión de la misma, o debido a sus escasas concentraciones "in situ".

Durante la agresión quirúrgica, el riñón (órgano efector básico para la conservación de agua y sodio) será objeto de alteraciones de la perfusión sanguínea -marcado descenso del flujo sanguíneo renal con aumento de la resistencia vascular (Eng 1971¹⁸¹, Cohn 1967^{110..})- con disfuncionalidad asociada -variaciones temporales de la capacidad de concentración con disturbios parejos en el aclaramiento de creatinina (Gullick 1960)^{267..}, déficit de reabsorción tubular (Macbeth 1968)^{405..}, lesiones celulares renales de intensidad moderada consecutivas al descenso del flujo y al aumento del consumo de oxígeno (Mason 1969)^{421..}-; circunstancias idóneas para una mayor biosíntesis, a este nivel, de PGE₂ y PGI₂, probablemente, por medio de un aumento en la concentración de angiotensina II. Se ha llegado a afirmar que las resistencias vasculares intrarrenales se modularían por el equilibrio entre las PGs (PGE₂-PGI₂) y la angiotensina II, de forma que, cada una de estas substancias estimula la síntesis de la que posee una acción opuesta (la filtración glomerular seguiría un esquema parejo). La PGI₂, al no ser inactivada por los pulmones, actuaría como hormona circulante vasodilatadora a nivel sistémico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.3. Alteraciones del metabolismo proteico

Desde que Cuthbertson, en 1930^{1 2 8 . .}, demostrara un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno, en pacientes con fracturas de huesos largos, múltiples autores (Howard 1944^{3 0 8 . .}, Peters 1948^{5 1 7 . .}, Flear 1955^{2 1 5 . .}, Kinney 1959^{3 5 3 . .}, Moore 1959^{4 5 6}) no sólo ratificaron tales hallazgos, sino que trataron de esclarecer las causas de tales pérdidas nitrogenadas.

El mismo Cuthbertson (1932)^{1 2 9}, observó que gran parte de la elevación en la excreción urinaria de nitrógeno, se efectuaba en forma de urea, acompañándose de un incremento en la eliminación de sulfato y de fósforo, lo que le sugirió su origen en el músculo esquelético, considerándolo como la fuente principal de este nitrógeno suplementariamente perdido; hipótesis que encontraba mayor ratificación, con el hallazgo de pérdidas concomitantes, por la orina, de magnesio (Walker 1964)^{6 7 8 . .} y de zinc (Fell 1971)^{2 0 2 . .}.

Howard (1944)^{3 0 8 . .} determinó que, en un traumatismo de intensidad moderada, las pérdidas nitrogenadas eran máximas hasta el 5º-7º días posttraumáticos, pudiendo, no obstante, ser muy prolongadas, requiriendo amplios periodos de tiempo (hasta 35 días) para conseguir la restauración de una simple fractura de hueso largo no complicada.

En cuidadosos estudios confirmativos, de gran variedad de situaciones traumáticas, Moore (1952)^{4 5 5 . .} interpretó las pérdidas de nitrógeno como representativas de la "disolución de la masa magra muscular", llegando incluso a tabular las pérdidas nitrogenadas del organismo en relación con la intensidad de la agresión sufrida.

En la Tabla II-24, se recogen los datos referidos por Moore (1959)^{4 5 6 . .} y se complementan con datos de Lawson (1965)^{3 7 7 . .}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

PERDIDAS NITROGENADAS POSTOPERATORIAS

- Lesiones craneales.....	10,7	gr/día
- Traumatismos craneales.....	12	" "
- Tiroidectomía.....	11,5	" "
- Intervenciones pulmonares.....	22	" "
- Mastectomía.....	2,9	" "
- Resección gástrica.....	17,5	" "
- Gastrectomía total.....	20	" "
- Colectomía.....	12	" "
- Colectomía total.....	35	" "
- Apendicectomía.....	5	" "
- Peritonitis. Fístula.....	17,5	" "
- Peritonitis. Fístula biliar.....	18	" "
- Histerectomía (vía abdominal).....	15	" "
- Histerectomía y anexectomía (vía abdominal).....	20	" "
- Herniorrafia.....	1,8	" "
- Evisceración total.....	30	" "
- Fracturas de huesos largos.....	26,8	" "
- Luxación de cadera.....	2,7	" "
- Traumatismo severo. Sepsis.....	27	" "
- Traumatismo. Hipertermia.....	35	" "
- Quemaduras extensas.....	120	" "

Tabla II-24.

Tras la demostración, a cargo de Young (1969)^{706..}, de una menor síntesis proteica a nivel muscular después de un traumatismo, se especuló que el balance nitrogenado negativo fuese debido a la combinación de un catabolismo superior al normal a niveles

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

periféricos, junto a un incremento del anabolismo proteico a nivel hepático; de modo que, el aumento de la biosíntesis proteica a este último nivel, ocurriría a expensas del vaciamiento proteico de las reservas periféricas - sobre todo a nivel muscular -.

Garlick (1973)^{234...}, en relación con el estado dinámico del metabolismo proteico tras el acto quirúrgico, indicó que la biosíntesis proteica dependía, en gran parte, del aporte nutritivo, con escasa influencia sobre la degradación proteica; y aunque a nivel hepático el catabolismo proteico se acrecentaba con la disminución de la ingesta, parecía predominar el "turnover" muscular en sus efectos sobre el turnover proteico global.

Hipótesis correlacionada con los trabajos posteriores, en 1977, de Crane^{122...}, que objetivó durante el periodo postoperatorio mayores pérdidas nitrogenadas en aquellos pacientes que presentaban una menor síntesis proteica.

Contrariamente a las tesis expuestas, Millward (1976)^{450...} opinaba que, durante el acto operatorio, lo único que variaba en realidad era la biosíntesis proteica, manteniéndose constante la degradación de las proteínas.

Tanto los estudios de Young (1976)^{789...} como los posteriores de Gross (1978)^{264...}, ratificados ulteriormente por diversos autores (O'Keefe 1981^{491...}, Smith 1982^{626...}, Iapichino 1982^{323...}) sugirieron que durante el periodo postoperatorio existiría una elevación real de la degradación proteica muscular, superior a la síntesis proteica al mismo nivel.

Alteraciones de las proteínas plasmáticas, tras una agresión traumática, fueron detectadas por Davies (1963)^{152...}. En la misma línea de investigación, Eckart (1972)^{175...} halló que la vida media de la albúmina plasmática estaba reducida, a menudo, a valores tan bajos como del 50% de los valores control. Lo cual,

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

podía constituir un claro reflejo de la eliminación más rápida de dicha proteína plasmática, debida al incremento de la degradación proteica (Birke 1960)^{47...}, lo que confirmaría la evidencia de que la albúmina constituye una importante reserva de proteína orgánica.

Dölp, en 1978^{165...}, demostró que la concentración total de aminoácidos libres en sangre disminuía durante los 2-3 primeros días del postoperatorio, a la vez que se cuantificaba un aumento progresivo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA).

Previamente, Scriver (1973)^{611...}- Clifford (1976)^{99...}- Dale (1977)^{149...}, demostraron una marcada disminución de los dintes plasmáticos de la cisteína, mantenidos en el límite inferior de la normalidad, y que se acompañaba de una elevación en la concentración de la metionina plasmática, por lo que los valores absolutos del binomio metionina-cisteína se mantenían en los límites de la normalidad (Dölp 1978)^{165...}.

En pacientes que habían sido sometidos a intervenciones abdominales de tipo medio (resección gástrica parcial, vagotomías con piloroplastia, colecistectomías, esplenectomías, funduplicaturas gástricas...), Löhlein (1981)^{393...} comprobó una disminución de los valores plasmáticos de la transferrina y de la proteína unida al retinol.

Que los factores alimentarios o nutricios pudieran desempeñar una función "contributiva" negativa a las pérdidas nitrogenadas posttraumáticas, fué una idea amasada por diversos autores (Beattie 1947^{37...}, Beal 1954^{36...}, Calloway 1955^{84...}), en base al hecho de que estados nutricionales diferentes, provocaban respuestas posttraumáticas alteradas, y que soportes nutricionales podían reducir las pérdidas nitrogenadas esperadas. De forma que, el balance nitrogenado podía ser preservado, tras la

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

agresión quirúrgica, mediante un aporte suficientemente generoso de calorías y de nitrógeno proteico (Cotui 1944^{119...}, Riegel 1947^{550...}, Werner 1949^{685...}).

La relevancia del elemento nutricional, puede ser deducido tras la observación de las pérdidas nitrogenadas, posttraumáticas, en un estado de inanición "versus" un aporte constante de calorías-nitrógeno, tal y como se expone en la tabla II-25 (Moore 1959)^{456...}.

	<u>S.N. (-)</u>	<u>Días</u>	<u>Pérdida proteica</u>
- Traumatismo discreto más inanición	24 gr.	3	150 gr.
- Traumatismo discreto más aporte nutri.	3 gr.	2	18,8 gr.
- Traumatismo severo más inanición	107 gr.	11	669 gr.
- Traumatismo severo más aporte nutri.	31 gr.	7	194 gr.
- Inanición más retra- so realimentac.	100 gr.	13	625 gr.
- Traumatismo severo más retra. reali.	138 gr.	14	862 gr.

Tabla II-25.

El proceso proteolítico va a resultar menos acentuado en las mujeres y en los ancianos, pudiendo ser refrenado, principal

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

mente, si el estado nutricional preoperatorio linda con la inanición. Tal vez, la carencia proteica en el estado de malnutrición preexistente, reduzca las reservas proteicas disponibles, no pudiéndose llevar a efecto la respuesta postagresión esperada (Cuthbertson 1972)^{133...}.

Las aportaciones de Mullen (1980)^{464...}, Elwyn (1980)^{180...}, Starker (1983)^{634...} resultaron decisivas para confirmar la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes quirúrgicos, que al recibir soporte nutricional superaban significativamente las situaciones críticas, frente a otro grupo de pacientes que, con idénticos factores de riesgo, no recibieron el complemento alimenticio adecuado.

Benotti, en 1976^{40...}, estudiando pacientes que recibían soluciones isotónicas de dextrosa, observó bajos niveles sanguíneos de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), y elevados niveles de alanina, que contrastaban con los datos recogidos en pacientes perfundidos exclusivamente con soluciones hidroelectrolíticas, que desarrollaban cuadros de cetosis.

Mediante la perfusión de cuerpos cetónicos, como única nutrición a personas en estado de ayuno, Sherwin (1975)^{614...} observó una reducción de las pérdidas nitrogenadas, la oxidación de los BCAA se redujo y la liberación de alanina disminuyó; todo lo cual concordaba con los datos recogidos por Benotti (1976) con posterioridad.⁴⁰

Ya Cuthbertson, en 1935^{130...}, detectó que los niveles sanguíneos de fibrinógeno aumentaban después de un traumatismo, y dada su escasa vida media de 3-4 días, este dato podría reflejar una rápida síntesis proteica del mismo a nivel hepático. Hipótesis confirmada con posterioridad, merced a estudios radioisotópicos, que demostraron un elevado índice de "turnover" proteico a

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nivel hepático.

En 1968, el mismo Cuthbertson^{131..} constató que, después de una fractura de hueso largo, existía un incremento de ciertas globulinas plasmáticas, sobre todo de la IgM. Resultando interesante reseñar que, de la misma forma que el déficit de nitrógeno total está reducida por transferencia a una temperatura ambiental de 30° C (Cuthbertson 1968), también el aumento de la IgM puede ser prevenido de la misma forma, cuando el individuo es tratado a esta temperatura (Cuthbertson 1969)^{132..}.

Diversos autores (Johansson 1979^{331..}, Kushner 1982^{368..}), consideraron el aumento de variados elementos de las proteínas plasmáticas como un aspecto de la respuesta metabólica postagresiva no modificada, y aquellas proteínas que incrementaban sus concentraciones sanguíneas, hasta 3-4 veces sus valores normales (Powanda 1976)^{532..}, fueron consideradas como "reactantes de fase aguda" (APRPs).

Esta elevación de los reactantes de fase aguda (APRPs), se ría debida a una mayor síntesis de dichas proteínas a nivel hepático; como fuera demostrado con la determinación de los niveles de APRPs en plasma e hígado, tras la inducción de una injuria en animales de experimentación, obteniéndose curvas crecientes para lelas (Courtoy 1981)^{121..}.

De otro lado, los hepatocitos de ratas sometidas a un estado de stress inflamatorio, mediante la utilización de inyección de aceite de trementina en sus extremidades traseras, mostraron una proliferación del aparato de Golgi y un aumento del potencial de glicosilación a las 24 horas de la producción del estado de stress, que coincidía con una elevación en los niveles plasmá ticos de haptoglobina (Lombart 1980)^{394..}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Las proteínas orgánicas representan entre un 16-18% del peso corporal total (Passmore 1970^{509...}, Bistrian 1977^{48...}), con un contenido neto global de, aproximadamente, 12 Kgs. en un hombre adulto de 70 Kgs. de peso.

Este contenido proteico, se encuentra repartido en diversos compartimentos corporales, tal y como se expone en el esquema subyacente (Tabla II-26).

COMPARTIMENTOS PROTEICOS ORGANICOS

- PROTEINAS MUSCULARES ESQUELETICAS.....	4,5 Kgs.
- PROTEINAS VISCERALES.....	1,5 Kgs.
- Masa proteica hepática.....	260 grs.
- Masa proteica esplénica.....	27 grs.
- Masa proteica renal.....	50 grs.
- Masa proteica intestinal.....	350 grs.
- Masa proteica cerebral.....	150 grs.
- Masa proteica "restante".....	663 grs.
- PROTEINAS PLASMATICAS.....	0,3 Kgs.
- PROTEINAS INTERSTICIALES.....	5,2 Kgs.
- PROTEINAS DEL ESQUELETO.....	0,5 Kgs.

Tabla II-26.

La masa muscular esquelética representa en el hombre entre el 40-43% del peso corporal total (PCT), constituida por un 75%

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de agua y un 20% de proteínas, la mayor parte de las mismas representada por la miosina, con un contenido neto de 31,4 grs. de nitrógeno por kilogramo de tejido exento de grasa (Dickerson 1960)^{159...}. La medición directa del contenido nitrogenado del músculo seco, indica que 1 gr. de nitrógeno viene a representar 6,25 grs. de proteína muscular, equivalente, aproximadamente, a unos 30 grs. de "músculo fresco"; lo que implicaría un contenido nitrogenado orgánico total de unos 1.500 grs.

Las vísceras contienen, más bien, pequeñas cantidades de nitrógeno proteico, y en menores proporciones que el músculo esquelético.

La masa proteica plasmática está constituida, fundamentalmente, por la albúmina y el fibrinógeno, existiendo otras glucoproteínas, provenientes exclusivamente del hígado.

En el compartimento de proteínas intersticiales, es preciso tener en cuenta al tejido conjuntivo, y en concreto al colágeno, que representando un tercio de las proteínas orgánicas totales, resulta, desde un punto de vista metabólico, relativamente inerte (Harkness 1961)^{286...}, por lo que sólo, alrededor, de 2/3 de la proteína orgánica pueden ser considerados como potencialmente disponibles para su utilización dinámica.

Las proteínas orgánicas se encuentran en un perpetuo estado dinámico de desintegración-renovación, auténtico binomio catabólico-anabólico, pudiendo afirmarse que "no existen depósitos estáticos de proteínas en el organismo".

El "turn-over" de la masa proteica orgánica total, puede estimarse del orden de 250-300 grs./24 horas, lo que equivaldría a 1.600 grs. de masa proteica músculovisceral. Unos dos tercios de las proteínas corporales (músculo, hígado, riñón) presentan una rápida renovación, participando ampliamente en el "turn-over" y

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

metabolismo proteicos, constituyendo las proteínas lábiles fácilmente movilizables. El tercio restante de las proteínas corporales, constitutivo de las proteínas fibrilares de sostén arquitectónico (huesos, tendones, musculatura lisa, piel...), participan escasamente en el mencionado "turn-over" proteico, siendo utilizadas de un modo escaso con finalidad energética; sólo el 10% de las mismas es consumido en los estados avanzados de desnutrición.

La tasa de proteínas lábiles, o fácilmente movilizables, puede ser estimada en unos 250-300 grs.. La renovación de las proteínas de la masa muscular, resulta muy desigual; la vida media de la miosina, proteína más importante del músculo (véase pg. 282), es superior a seis meses, renovándose de un modo total en unos dos años. Por el contrario, las restantes proteínas musculares se renuevan más rápidamente, presentando una vida media de alrededor de 160 días. La vida media de las proteínas hepáticas es de unos 7-8 días, afectando la renovación a una masa proteica de unos 260 grs.. La renovación de la masa proteica cerebral es más larga, movilizando unos 150 grs.; el organismo asegura la conservación de las proteínas cerebrales a través de una síntesis prioritaria, que los estados de desnutrición no afectarían hasta poco antes de la muerte por caquexia. El "turn-over" de las proteínas plasmáticas es rápido, y necesita de la síntesis, por parte del hígado, de 25-28 grs. proteína/día, comprendiendo la albúmina, el fibrinógeno, las α - β globulinas y la transferrina. El 10% de estas proteínas, desaparecen cada día del plasma. En caso de carencia de aporte nutricional, las reservas proteicas son utilizadas de forma prioritaria, para el mantenimiento de las tasas de proteínas plasmáticas. De forma que, una disminución de 1 gr. de proteínas circulantes, correspondería, de modo aproximado, a la pérdida de 300 grs. de proteínas tisulares.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la tabla II-27, se exponen los diversos periodos de vida media de proteínas "funcionales" orgánicas, tanto tisulares como plasmáticas.

PERIODOS DE VIDA MEDIA DE PROTEINAS FUNCIONALES

PROTEINAS TISULARES

- Epitelio pancreático exocrino.....	6 h.
- Células principales de glándulas gástricas.....	6 h.
- Epitelios serosos de glándulas salivales.....	6 h.
- S.R.E. de hígado, bazo, ganglios linfáticos.....	9 h.
- Células epiteliales hepáticas.....	14 h.
- Epitelio tubular del riñón.....	14 h.
- Músculos periféricos.....	32 di.

PROTEINAS PLASMATICAS

- Prealbúmina.....	1,9 di.
- Albúmina.....	19 di.
- Transferrina.....	7,5 di.
- IgG.....	21 di.
- IgA.....	5,7 di.
- IgM.....	5,1 di.
- Componente C _{1q} del complemento.....	1 di.
- " C ₄ (B _{1E}) ".....	1 di.
- " C ₃ (B _{1C} /B _{1A}) ".....	1 di.
- " C ₅ (B _{1F}) ".....	1 di.
- Activador C ₃	1 di.
- Proteína fijadora del retinol.....	1 di.

Tabla II-27.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En relación con los "locus" de actividad metabólica y síntesis proteica de la unidad orgánica, esquemáticamente, pueden deslindarse varios lugares de actividad metabólica:

a) Lugares de regeneración celular rápida (epitelio intestinal y tejido hematopoyético).

b) Lugares de secreción de proteínas (páncreas e hígado). El hígado, en estado de regeneración, incorpora aminoácidos dos o tres veces más rápidamente que los tejidos normales.

c) Lugares de actividad proteica intracelular intensa (riñón).

d) Lugares de actividad proteica y regeneración celular lenta (músculo).

e) Lugar de regeneración celular nula (tejido nervioso). Sin embargo, una pequeña parte de las proteínas cerebrales se renueva lentamente (véase pg. 283).

La funcionalidad de las proteínas constituye la esencia íntima de la vida, en base a:

- Constituir la parte fundamental de la estructura celular de los tejidos corporales, bien como estructuras aisladas o coaligadas a distintos principios inmediatos (glicoproteínas, lipoproteínas, nucleoproteínas...).

- Depender de ellas los mecanismos genéticos hereditarios, a través de las nucleoproteínas.

- Regular la globalidad de los procesos metabólicos, bien como enzimas o como hormonas.

- Desarrollar un papel energético fundamental, con la degradación de los aminoácidos -vía ciclo de Krebs-, pudiendo contribuir, por ende, a la neoformación de glúcidos (neoglucogénesis), y en periodos de baja nutrición proteica, a la de lípidos (neolipogénesis).

- Capacidad de transformar la energía química en trabajo, al

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

constituir la "materia" contráctil del músculo.

- Mantener la presión oncótica del plasma sanguíneo.
- Actuar como compuestos transportadores de diversas moléculas imprescindibles (O_2 , Fe...) para la vida.
- Ser responsables de los complejos procesos inmunológicos, ya sea como anticuerpos, o como componentes del sistema del complemento.

Por lo tanto, las proteínas desarrollan a la vez funciones plásticas (constituyentes de numerosos componentes orgánicos) y energéticas, desempeñando un papel fundamental en la globalidad del eufisiologismo celular.

El destino final de la totalidad de las moléculas proteicas es su hidrólisis (proteólisis), más o menos rápida, que conlleva una liberación de aminoácidos (a.a.). Estos podrán participar en los "pools" de a.a. intra o extracelulares, intervenir en la síntesis de nuevas proteínas, en la formación de compuestos nitrogenados no proteicos (núcleos pirrólicos, piridínicos, purínicos, fenantrénicos...), en la biosíntesis de hormonas o de enzimas, en la neoformación de glúcidos o lípidos, pero tarde o temprano, serán degradados con producción de energía.

Las proteínas endógenas, tienen que ser degradadas hasta aminoácidos antes de que puedan ser utilizadas como "combustible"; sin embargo, se conoce muy poco acerca del mecanismo de proteólisis intracelular, que en algunos tejidos - particularmente el hígado puede acontecer a una elevada velocidad, en asociación con el recambio metabólico de las proteínas corporales.

Dado que la utilización metabólica de las proteínas orgánicas va a depender de su hidrólisis a aminoácidos, parece razonable referirse a los reservorios de estos principios inmediatos (a.a.), lugares donde se van a llevar a efecto las complejas in-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

terconversiones metabólicas entre los mismos. Los mencionados reservorios, en equilibrio dinámico constante, van a representar, en cierto grado, "almacenes orgánicos de proteínas"; con unos aportes a partir de aminoácidos provenientes de la dieta alimenticia y del normal catabolismo de intercambio de las proteínas tisulares.

Se estima que en la unidad orgánica humana, la cantidad de aminoácidos en forma de proteínas puede cifrarse en 12.000-14.000 g. mientras que en forma libre no superaría 90-120 grs.. En la tabla II-28, se especifica la distribución cuantitativa de los reservorios aminoácidos en diferentes compartimentos corporales.

RESERVORIOS DE AMINOACIDOS

- Plasma.....	1 gr.
- Tejidos.....	70 gr.
- Músculo.....	90 gr.
- Hígado.....	3 gr.
- Orina.....	1 gr.

Tabla II-28.

Como puede observarse, la concentración de aminoácidos en los tejidos es superior a la del plasma. Este gradiente, está ligado, esencialmente, a cinco aminoácidos: Glicina, ácido glutámico, glutamina, alanina y ácido aspártico. Los cuatro últimos, se

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

pueden considerar como los aminoácidos que en forma libre presentan las concentraciones más elevadas en la mayor parte de las células.

El "turn-over" de los aminoácidos (a.a.) sería el resultado de cambios metabólicos permanentes, acontecidos en los diferentes órganos, en un estado de equilibrio dinámico entre anabolismo-catabolismo, que aseguraría la reparación armoniosa de los a.a. en la totalidad de los tejidos.

Ya Levenson, en 1966^{386..}, mediante estudios realizados con trazadores isotópicos, sugirió que en el tejido muscular existiría un reservorio proteico lábil, que se vaciaría por la pérdida de a.a. destinados a la síntesis de proteínas tisulares y/o plasmáticas y por la eliminación de los residuos nitrogenados en el transcurso de las reacciones de transaminación, o antes de su excreción; localizándose, por lo tanto, otro reservorio proteico lábil a nivel hepático, con la posible existencia de un equilibrio dinámico entre ambos reservorios, que se "rellenarían" constantemente entre sí. En un momento dado, solamente 1-3 grs. de nitrógeno de los aminoácidos podría considerarse como lábil, en contraste con el nitrógeno orgánico total (1.500 grs.).

El plasma es el principal transportador esencial de los a.a. hacia los tejidos. Los ácidos amínicos, liberados por proteólisis, pasan a la circulación sistémica entrando a formar parte del "pool" de aminoácidos libres, constituido por los a.a. procedentes de la absorción intestinal (aporte alimenticio y secreción intestinal) y los provenientes de la permanente degradación proteolítica de los tejidos. Sin embargo, los a.a. libres no representarían más del 1% del total de los a.a. del organismo, encontrándose la mayoría de ellos a nivel muscular. A cuyo nivel destacarían la alanina, el ácido glutámico, la glutamina y la

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

glicina. Es un hecho, que el "pool" de aminoácidos libres constituye un concepto bastante teórico y mal definido.

Aun cuando la mayoría de los a.a. pueden ser metabolizados a todos los niveles tisulares, algunos de ellos, presentan lugares específicos de catabolización, como se expone en Fig. II-38.

LUGARES ESPECIFICOS DE METABOLIZACION DE AMINOACIDOS

- AMINOACIDOS DE METABOLIZACION ESENCIALMENTE HEPATICA
 - Metionina, Lisina, Treonina, Fenilalanina, Tirosina, Triptófano, Alanina.
- AMINOACIDOS DE METABOLIZACION ESENCIALMENTE MUSCULAR
 - Leucina, Isoleucina, Valina, Alanina.
- AMINOACIDOS DE METABOLIZACION MIXTA HEPATICA-MUSCULAR
 - Alanina.
- AMINOACIDOS DE METABOLIZACION MIXTA HEPATICA-RENAL
 - Acido glutamínico.

Fig. II-38

La proteólisis, como fenómeno previo a la metabolización de los aminoácidos, se encuentra estrechamente regulada por el sistema endocrinológico. De forma que, mientras las catecolaminas (véase pg.98), los glucocorticoides (véase pg.104), las hormonas tiroideas a concentraciones elevadas (véase pg.122) y el glucagón (véase pg.165) estimulan, por diversos mecanismos y a diferentes niveles, el proceso proteolítico, la insulina la in-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

hibe potentemente (véase pg.155).

En el hombre, los aminoácidos actúan de sillares constituyentes de las proteínas, así como de precursores de otras importantes biomoléculas (hormonas, purinas, vitaminas...). Sin embargo, pueden servir también de fuente energética; empleados como combustible, los a.a. van a tener dos destinos principales, previa pérdida de sus grupos aminos, la gluconeogénesis y la oxidación a CO_2 , a través del ciclo de Krebs. En la Fig. II-39, se resumen las principales rutas metabólicas de los aminoácidos.

RUTAS METABOLICAS DE LOS AMINOACIDOS

ANABOLICAS	Síntesis proteica	P. estructurales P. plasmáticas P. lácteas Hormonas Enzimas
	Síntesis no proteica	Purinas-Pirimid. Coenzimas Creatina-Colina Melaninas Glutación-Pépti.
CATABOLICAS	Desaminación	
	Transaminación	
	Descarboxilación	
	Ureogénesis	

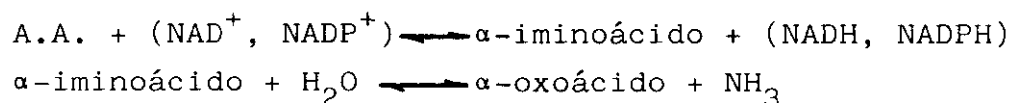
Fig. II-39.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En el contexto del dinamismo metabólico de las proteínas, las reacciones de biosíntesis compensarán las pérdidas debidas a las reacciones de degradación; de forma que, siendo diariamente movilizados del orden de 250-300 grs. de la masa proteica total (equivalentes a 1.600 grs. de masa músculovisceral), son sintetizados 300-400 grs. de proteínas a partir de los aminoácidos.

3.3.1. DESAMINACION

La desaminación consiste, desde un punto de vista estrictamente químico, en la pérdida de un radical amino a partir de un ácido amínico. Desde una óptica fisiológica, la importancia de esta reacción bioquímica radicaría en la denominada "desaminación oxidativa", una de las vías primordiales del catabolismo de los a.a.; durante la cual, un determinado aminoácido es convertido en su α -oxoácido correspondiente, a través de un proceso de deshidrogenación catalizado por coenzimas específicas (NAD^+ o NADP^+), con liberación de amoníaco.



Esta reacción degradativa acontece, básicamente, en el hígado, y los productos resultantes siguen rutas catabólicas dispares: El amoníaco liberado, queda disponible para seguir una triple vía alternativa I) Aminación directa de otros oxoácidos, para la formación de nuevos a.a. II) Aminación específica del ácido glutámico para la formación de glutamina, molécula atóxica que permite el transporte del amoníaco de los diversos tejidos donde se forma hacia los órganos que permiten su eliminación, el riñón en forma de sales amoniacales (amoniogénesis) y el hígado bajo forma de urea (ureogénesis) III) Eliminación y excreción directas

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

en forma de urea (urogénesis).

El α -oxoácido, o resto desaminado, dependiendo de que el a.a. de procedencia actúe como glucogénico o como cetogénico, se transformará en glucosa o en ácidos grasos respectivamente. En la tabla II-29, se exponen los a.a. glucogénicos y cetogénicos.

AMINOACIDOS GLUCOGENICOS	
Alanina	Histidina
Arginina	Metionina
Acido aspártico	Prolina
Asparagina	Serina
Cisteína	Treonina
Acido glutámico	Triptófano
Glutamina	Valina
Glicina	

AMINOACIDOS CETOGENICOS	
Leucina	

AMINOACIDOS AMBIVALENTES	
Fenilalanina	Lisina
Isoleucina	Tirosina

Tabla II-29.

El resto desaminado glucogénico entra en el ciclo de Krebs y, a partir del acetil-CoA, vía ácido pirúvico, se convertirá en glucosa (neoglucogénesis o gluconeogénesis). Mientras que el res

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

to desaminado cetogénico se convierte en acetoacetyl-CoA, pudiendo seguir el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (vía del acetato), o a través de la vía lipogenética transformarse en ácidos grasos, cuerpos cetónicos o en tejido adiposo.

La L-glutamato deshidrogenasa va a desempeñar un papel central en los procesos desaminativos de los a.a., debido a que el glutamato es el único aminoácido que posee una deshidrogenasa tan activa en la mayor parte de los organismos. Se trata de un enzima alostérico, que resulta inhibido por moduladores específicos (ATP, GTP, NADH) y estimulado por otros (ADP, GDP, ciertos a.a.) su actividad catalítica, se encuentra igualmente influenciada por la tiroxina y por ciertas hormonas esteroideas. Aun cuando muchos organismos contienen aminoácido-oxidasas flavinodependientes, que catalizan la desaminación oxidativa de los a.a., éstas no desempeñan un papel relativamente preponderante, y no son consideradas como constituyentes del metabolismo de los grupos amino.

La importancia de la desaminación oxidativa, como fuente de disponibilidad energética inmediata, se refleja en el hecho de que la desaminación de los a.a. se encuentra en relación inversa con el contenido de glucógeno hepático. De forma que, a medida que descienden las reservas del poliholósido a nivel de la víscera hepática, se produce una mayor utilización de los a.a. para la necesaria formación de glúcidos intermediarios. Inversamente, cuando las reservas glucogénicas son adecuadas, se reduce la tasa de desaminación, por lo que los aminoácidos son más fácilmente empleados en la síntesis proteica, dada su mayor disponibilidad.

Como ha sido expuesto, los aminoácidos participan, de forma muy importante en los procesos de neoglucogénesis, y entre ellos

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

es de destacar la alanina, de función preponderante en este aspecto, auténtico "aminoácido glucoplástico" por excelencia, habiéndose descrito, incluso, un ciclo alanina-glucosa (Bässler). En la fig. II-40, se representa el ciclo de Bässler.

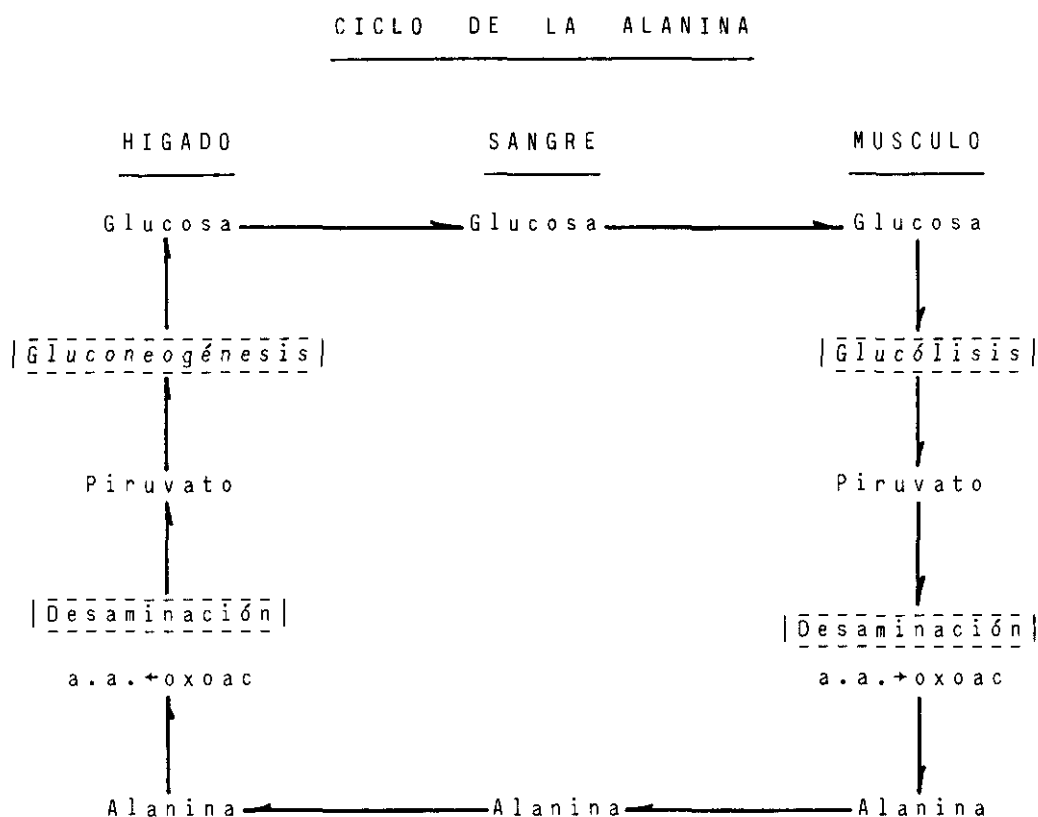


Fig. II-40.

La contribución neoglucogénica de la alanina limita, concomitantemente, la glicólisis. No obstante, las reservas alanínicas son escasas, de corta duración, agotándose rápidamente cuando no

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

se encuentran presentes glicina, serina y cisteína, todos ellos fácilmente convertibles en alanina.

Alternativamente (véase pg. 290), los restos desaminados pueden ser utilizados para su total oxidación, con liberación de energía (en forma de ATP), hasta CO_2 y H_2O siguiendo la ruta anfibólica del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Se estima que la combustión de 6,25 grs. de proteínas (equivalente a 1 gr. de nitrógeno) requiere 5,92 lts. de O_2 , liberándose 4,75 lts. de anhidrido carbónico.

3.3.2. TRANSAMINACION

La transaminación representa la simple transferencia del grupo amino de un a.a. a un α -oxoácido, con el resultado de un nuevo a.a., así como de su α -oxoácido correspondiente:



En el catabolismo de al menos doce aminoácidos (alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, cisteína, leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, triptófano, tirosina y valina) el grupo amino es transferido a un α -oxoácido.

Las reacciones mencionadas son catalizadas por grupos enzimáticos denominados, genéricamente, como transaminasas o aminotransferasas, de los que se conocen un gran número en el momento actual. La mayor parte de ellos, precisan el α -oxoglutarato como aceptor del grupo amino (α -oxoác.₂), siendo específicas, por tanto, para el par formado por el α -oxoglutarato (α -oxoác.₂) y el L-glutamato (aminoácido₁). La especificidad para el otro par es menos rígida, aunque habitualmente existe uno que muestra la máxima actividad, confirmando el nombre del enzima.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Todas las transaminasas parecen tener el mismo grupo prostético, fosfato de piridoxal, compartiendo un mecanismo común de reacción.

Mediante la reacción catalizada por las transaminasas, los grupos aminos de diversos aminoácidos se recogen en forma de un sólo aminoácido, en general, el ácido glutámico. Este modo de "recolectar" grupos aminos, constituye un ejemplo de la convergencia de las rutas catabólicas; el glutamato producido, actúa de este modo como dador de grupos aminos específicos, en una serie final de reacciones en las que dicho radical químico ($-NH_3$) se convierte en productos nitrogenados de excreción.

Un gran número de las reacciones de transaminación acontecen en el transcurso de los fenómenos de absorción intestinal, pero sus "locus" específicos van a estar constituidos por los músculos estriados, donde acontecen lentamente, y por el hígado, víscera fundamental en los procesos de transaminación, tanto por la intensidad como por la velocidad de reacción.

Tanto el ácido glutámico como la alanina, van a desempeñar la funcionalidad más importante no sólo en las reacciones de aminotransferencia, sino igualmente en las de conexión con el ciclo de Krebs. De este modo, los aminoácidos pueden ser sintetizados a nivel celular a partir de los α -oxoácidos correspondientes (reacciones de transaminación donde el radical amino es aportado, en líneas generales, por el ácido glutámico).

Cuando el organismo se encuentra en un estado de equilibrio nutricional, los procesos degradativos de los a.a. compensan sensiblemente sus aportes, y el fenómeno metabólico predominante está representado por las reacciones de transaminación. Al contrario, cuando la aportación alimenticia proteica resulta insuficiente o durante la fase de ayuno, las proteínas tisulares son consumidas

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

con neto predominio de los mecanismos degradativos de proteínas y/o aminoácidos.

Todo lo expuesto indica que el organismo ejerce la máxima economía del "pool" orgánico de aminoácidos, correlacionando el contenido, variable, de los a.a. ingeridos con la dieta con las necesidades vitales en a.a. específicos. Por lo tanto, si la unidad corporal precisa un a.a. esencial particular para llevar a cabo la biosíntesis proteica, los a.a. no esenciales del reservorio orgánico serán transaminados con los α -oxoácidos apropiados, para "conseguir" disponibilidad de la molécula aminada requerida. La lisina constituye una excepción a la regla, dado que no toma parte en las reacciones de desaminación ni de transaminación.

3.3.3. DESCARBOXILACION

La descarboxilación consiste en la pérdida, por parte de un aminoácido, del radical carboxilo ($-\text{COOH}$) para dar origen al compuesto aminado correspondiente:

Acido glutámico.....	Acido γ -aminobutírico
Histidina.....	Histamina
Triptófano.....	Triptamina
5-OH-Triptófano.....	Serotonina
DOPA.....	Dopamina

Las descarboxilasas, al igual que las transaminasas, dependen para su actividad catalítica del fosfato de piridoxal. Si bien las reacciones de descarboxilación, catalizadas por grupos enzimáticos numerosos y específicos, carecen de interés energético, revisten una gran importancia fisiológica por dar origen a compuestos aminados dotados de potentes actuaciones sobre el organismo.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.3.4. UREOGENESIS

La mayor parte de los organismos superiores tienden a recuperar y reutilizar el amoníaco (NH_3) derivado del catabolismo de los aminoácidos, por inversión de la reacción de la glutamatodeshidrogenasa (véase pg. 293). No obstante, cierta fracción del NH_3 formado se excreta en una de estas tres formas: Urea (organismos ureotélicos), amoníaco (organismos amonotélicos) o ácido úrico (organismos uricotélicos). Los vertebrados terrestres, en su inmensa mayoría, eliminan el nitrógeno amínico en forma de urea, por lo que son considerados organismos ureotélicos.

La ureogénesis, o formación de la urea, tiene lugar en el hígado de los animales ureotélicos, siendo catalizada por un mecanismo cíclico denominado ciclo de la urea, o ciclo de Krebs-Henseleit (1932). En dicha secuencia, se incorporan dos grupos amino, originariamente derivados de los α -aminoácidos, y una molécula de dióxido de carbono, mediante un proceso cíclico que necesita consumo de ATP, dando lugar a la formación de una molécula de urea, compuesto neutro y no tóxico que es transportado por la sangre a los riñones, siendo excretada por la orina.

El primer grupo amino, que entra en ciclo de la urea, surge en forma de amoníaco libre como consecuencia de la desaminación oxidativa del glutamato en las mitocondrias hepáticas; el NH_3 libre es utilizado entonces junto con el CO_2 para formar fosfato de carbamilo, compuesto muy inestable, en una compleja reacción catalizada por la carbamil-fosfato-sintetasa (amoníaco), presente en la matriz mitocondrial. Se precisan dos moléculas de ATP para la formación de cada molécula de fosfato de carbamilo, en reacción esencialmente irreversible. El fosfato de carbamilo producido en la mitocondria, cede su grupo carbamilo a la ornitina, que

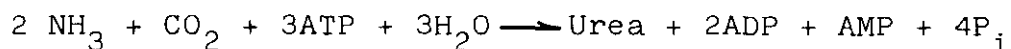
II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

si bien se forma en el citosol, penetra en la mitocondria a través de un sistema de transporte específico de la membrana interna, con producción final de citrulina (catalizada por la ornitín carbamil-tranferasa). Esta abandona la matriz mitocondrial pasando al citosol, en el que tienen lugar las restantes reacciones del ciclo de Krebs-Henseleit.

El segundo grupo amino necesario para la síntesis de la urea, llega, en estos momentos, en forma de aspartato, que lo adquiere del glutamato por acción de la aspartato-transaminasa en el citoplasma. El grupo amino del aspartato se condensa reversiblemente con el átomo de carbono carbamílico de la citrulina, en presencia del ATP, para formar argininosuccinato (argininosuccinatosintetasa), el cual experimenta una reacción de eliminación en β , por acción de la argininosuccinatlisis para formar arginina libre y fumarato. La arginina formada se transforma en el precursor inmediato de la urea, mientras que el fumarato retorna al ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

Hasta el punto reseñado, la secuencia reaccional es la empleada por todos los organismos capaces de efectuar la biosíntesis de arginina. Sin embargo, únicamente los organismos ureotélicos poseen cantidades suficientemente elevadas de arginasa, como para separar la urea de la arginina, regenerando ornitina, a nivel citosólico.

La ecuación global del ciclo de la urea sería:



La formación de una molécula de urea necesita, por tanto, la hidrólisis de cuatro grupos fosfato de elevada energía, aportados por el ATP.

En la Fig. II-41 se esquematiza el ciclo de la urea.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

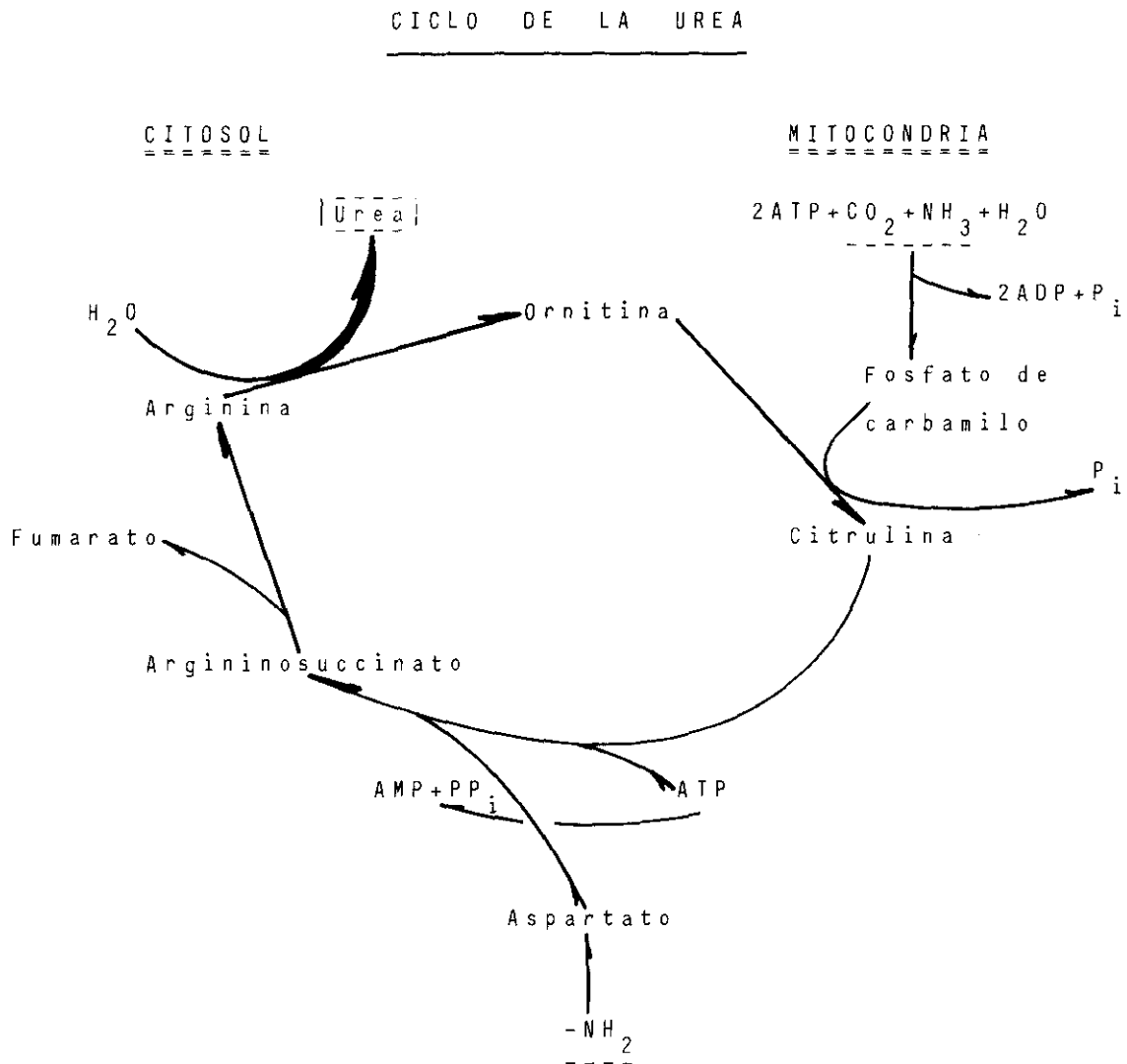


Fig. II-41.

De este modo, el amoníaco formado en los procesos de desaminación (principal fuente, conversión de la alanina en ácido pirúvico) es sustituido por un producto menos tóxico, la urea, que

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dado su bajo peso molecular difunde rápidamente por todos los tejidos, pudiendo posteriormente seguir una de las siguientes rutas excretoras: La porción más importante es eliminada por el riñón (sirviendo para valorar el estado de catabolismo proteico). Mientras que la parte restante, difunde hacia el intestino, y una vez allí se desdobla (ureasa) en amoníaco, el cual, por vía portal, retorna nuevamente al hígado (ciclo enterohepático de la urea); el amoníaco reabsorbido puede, entonces, resintetizar la molécula ureica (ciclo de Krebs-Henseleit) o el grupo amonio puede ser utilizado como fuente inespecífica de nitrógeno para la neosíntesis de aminoácidos no esenciales (ácido glutámico predominantemente), paso de gran importancia fisiológica, dado que el ácido glutámico puede, a su vez, captar una nueva molécula amónica para dar origen a la glutamina (amoniogénesis).

A través del ciclo de la urea, el NH_3 y el CO_2 entran en un sistema metabólico moderado y modulado por la formación y reformación sucesiva de ornitina, citrulina y arginina, conducente a la excreción de la urea.

3.3.5. SINTESIS PROTEICA

La composición de los polipéptidos y proteínas, en el sentido del número y secuencia de los aminoácidos, está estrictamente definida por el código genético, localizado en el DNA de los núcleos celulares. La información del DNA se transcribe al RNA mensajero, específico para cada polipéptido entre un total de un millón de polipéptidos aproximadamente. El RNA sale al citoplasma y activa los a.a. citoplasmáticos formando los complejos aminoácidos-RNA de transferencia. El RNA de transferencia tiene 20 tipos específicos para cada uno de los 18 a.a., y para las ami-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

das de los ácidos aspártico y glutámico. El complejo formado se acopla al RNA mensajero para formar el enlace peptídico, en este momento, el RNA mensajero se libera yendo a captar un nuevo a.a. Así sucesivamente, hasta formar su cadena de polipéptidos. En la formación de péptidos interviene también el RNA ribosomal, que contribuye a la formación de los ribosomas.

La transferencia de información contenida en el código genético, por medio del DNA, es tan estricta que la falta de un solo aminoácido implica la imposibilidad de la biosíntesis de la cadena proteica correspondiente.

En condiciones de normalidad, el nivel de proteínas sintetizadas diariamente en un adulto normal, de 70 Kgs. de peso corporal ha sido estimada entre 385-425 grs., utilizando la técnica de los a.a. marcados con N^{15} (Wannamacher 1975)^{6 8 2...}. Lo que supondría una ingesta 5 ó 6 veces superior a la recomendada de una proteína de alto valor biológico (0,89 gr. N/Kg. peso/día), ello implica, inexorablemente, una elevada reutilización (\approx 80%) de los aminoácidos liberados en el transcurso del catabolismo nitrogenado celular.

El resultado final de los procesos metabólicos proteicos, es pues, de una parte la degradación de ácidos amínicos con producción de energía química (en el curso de su catabolismo, la mayor parte de los a.a. intervienen -a través de su cadena carbonada- en el ciclo de Krebs, actuando como fuente energética generadora de ATP y precursores de glúcidos (neoglucogénesis) así como de lípidos (lipogénesis)). De otra parte, los a.a. no degradados constituirán un "pool" orgánico de aminoácidos, indispensable para suministrar al proceso de biosíntesis proteica las estructu-ras nitrogenadas imprescindibles para la constitución de proteí-nas específicas, necesarias para la supervivencia y el eufisiolog

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

gismo de los órganos, aparatos y sistemas orgánicos.

Complementariamente, existe un equilibrio dinámico entre los a.a. del reservorio ("pool") orgánico, liberados de los procesos hidrolíticos de proteínas tisulares, y los a.a. procedentes de la normal alimentación. El hígado va a ser el órgano regulador primordial de las orientaciones metabólicas de los a.a. y sus restos nitrogenados, que son requeridos para un óptimo estado metabólico. Dado que la desaminación oxidativa ocurre preferentemente en los tejidos periféricos, más bien que en la víscera hepática, los productos necesarios para la ulterior neosíntesis de aminoácidos, por transaminación, son dirigidos desde niveles periféricos hacia los hepatocitos, "locus" donde predominarán los procesos anabólicos.

Durante la agresión quirúrgica, la reutilización de las estructuras nitrogenadas (véase pg. 302) se encuentra considerablemente disminuida, lo que implica unos requerimientos proteicos incrementados (Blackburn 1976)^{53...}. En tales circunstancias un mecanismo especial y específico es "puesto en funcionamiento" de forma que el nitrógeno endógeno es movilizado y utilizado por aquellos tejidos que se encuentran directamente implicados en la preservación y defensa orgánicas, en detrimento de los restantes. Originando un estado metabólico de BALANCE NITROGENADO NEGATIVO, característico de la situación traumática y posttraumática.

En un principio, se especulaba que las alteraciones del metabolismo proteico tras el acto quirúrgico (estado dinámico, síntesis y catabolismo) estaban definidas por una disminución de la síntesis proteica, manteniéndose constante la degradación proteínica. Llegando, incluso, en los trabajos de Garlick (1975)^{235...}

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a indicarse que la síntesis proteica dependía, en gran parte, de un aporte nutritivo adecuado con escasa modificación de la degradación proteica; y aunque a nivel de las proteínas hepáticas la degradación aumentaba con la reducción de la ingesta, parecía predominar el "turn-over" del músculo en su efecto sobre el balance proteico global, se signo negativo. Estas conclusiones, se relacionaban con las posteriores de Crane (1977)^{122..}, que objetivaba durante el periodo postoperatorio mayores pérdidas nitrogenadas en aquellos pacientes que presentaban síntesis de proteínas más disminuida.

Pero a partir de los estudios de Young (1969, 1978)^{706~709} emerge un nuevo concepto, sustentado posteriormente por diversos autores (Mullen 1980^{64..}, Iapachino 1982^{323..}), sugiriendose que lo que en realidad acontece es una elevación de la degradación de la proteína muscular, siendo esta degradación superior a la síntesis proteica. De forma que, el balance nitrogenado negativo, característico de estas situaciones postagresionales, sería el resultado de una combinación entre un aumento del anabolismo proteico a nivel hepático, junto a un catabolismo superior al normal a niveles periféricos (sobre todo muscular). En base a que el incremento de la biosíntesis proteica hepática ocurriría a expensas de una usurpación de proteínas de los reservorios periféricos, coexistiendo una menor síntesis proteica a nivel muscular.

Por lo tanto, los procesos proteolíticos periféricos, así como su papel fisiológico, no deben ser entendidos como una necesidad de elementos energéticos combustibles, sino como "la necesidad de elementos plásticos" necesarios para llevar a efecto la síntesis de proteínas específicas, produciendose una auténtica REDISTRIBUCION DE LA MASA CELULAR CORPORAL, desde los músculos hacia

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tejidos viscerales. No obstante, al menos entre un 12-16% de la energía necesaria será suministrada por las proteínas, si bien las necesidades energéticas serán cubiertas fundamentalmente, el 75%, por las grasas (Blackburn 1977)^{54...}.

En la Fig. II-42 queda reflejado gráficamente la diferencia en tre el concepto clásico y el concepto actual de la respuesta orgánica a la agresión, en lo que al metabolismo proteico se refiere.

Turnover proteico (gr/día)

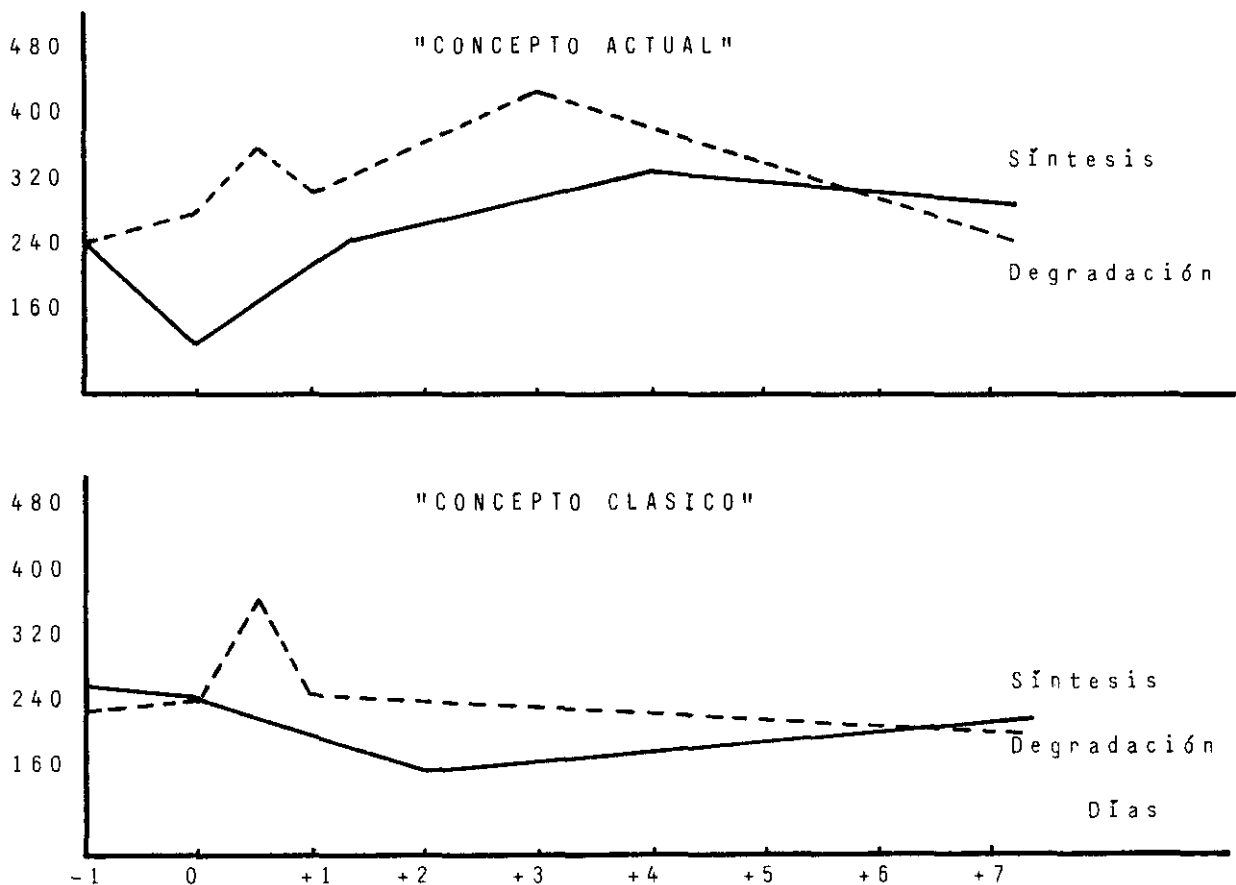


Fig. II-42. Metabolismo proteico y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El concepto clásico, de la respuesta orgánica a la agresión, representa únicamente el efecto de una intervención quirúrgica, en pacientes a los que se aporta nutrición inadecuada, sobre la síntesis proteica. En el concepto actual, según el cual tras un estado de agresión existe un aumento de la degradación proteica, viniendo determinada la diferencia, entre síntesis y degradación, tanto por el aporte nutritivo como por la respuesta y sensibilidad hormonal individuales del paciente.

En base a los conceptos actuales, el balance nitrogenado negativo, característico del metabolismo proteico en situación de stress, va a venir determinado por dos factores:

- A) Catabolismo superior al normal, a niveles periféricos.
- B) Anabolismo específico incrementado, a nivel hepático.

A) CATABOLISMO A NIVELES PERIFERICOS

La proteólisis, secundaria al traumatismo quirúrgico, va a estar directamente relacionada con la intensidad de la agresión. El porcentaje de aminoácidos oxidados (desaminación oxidativa) se determinará por las necesidades de elementos combustibles, de forma que si las reservas glicídicas (véase pg. 197) y lipídicas (véase pg. 227) del organismo no resultan suficientes para cubrir las necesidades perentorias de energía, insoslayablemente los a.a. serán oxidados; de modo obligado, al menos entre un 12% y un 16% de los substratos oxidados, con fines energéticos, serán ácidos amínicos (Blackburn 1977)^{54...}.

Pero no todos los tejidos de la unidad corporal poseen la misma capacidad para oxidar a.a., de forma que el músculo oxida, básicamente, tres aminoácidos esenciales (valina, leucina, isoleucina), mientras que el hígado es capaz de oxidar la totalidad de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

los aminoácidos, a excepción de los tres mencionados. A su vez, el hepatocito, en menor proporción que el riñón, va a constituir la sede fundamental de los procesos neoglucogénicos. La víscera hepática no debe ser considerada como un almacén inactivo de nitrógeno corporal, pues ante un exceso de a.a. procederá a su degradación oxidativa, y ante un déficit de aminoácidos esenciales estimulará idéntica ruta metabólica, con la finalidad de suministrar estructuras nitrogenadas residuales, reciclables para la neosíntesis de a.a. esenciales.

* Las alteraciones endocrinológicas, inherentes a la intervención quirúrgica, favorecerán, cuando no se responsabilizarán, de las variaciones observables en el metabolismo proteico.

Las catecolaminas, y en especial la adrenalina, tienen un efecto estimulante sobre el catabolismo proteico, pudiendo contribuir al balance negativo de nitrógeno. Al margen de sus actuaciones sobre el metabolismo de las purinas (véase pg. 98).

Los glucocorticoides favorecen el catabolismo proteico y la neoglucogénesis de origen proteico, negativizando el balance nitrogenado. Bajo la influencia de estos esteroides, se detecta la disminución en la incorporación de los a.a. a las células extra-hepáticas, con el subsecuente incremento de las tasas sanguíneas de a.a. glucoformadores. Básicamente, estimulan las actividades enzimáticas implicadas en los procesos de desaminación y transaminación de ácidos amínicos a nivel hepático, ejercitando una permisividad sobre la neoglucogénesis, al mismo nivel, a partir de los a.a. (véase pg. 104).

El glucagón va a desarrollar sus efectos fisiológicos eminentemente sobre el área esplácnica, y en especial sobre la víscera hepática: Estimulando la gluconeogénesis, con la finalidad de un

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

mantenimiento adecuado de nivel glucémico, e inhibiendo la utili zación periférica de glucosa con la misma "intencionalidad". Al elevar la gluconeogénesis hepática, incrementa la captación de los a.a. por el hepatocito, así como su incorporación a la neo-síntesis glicémica; suplementariamente, facilitará la ureogéne-sis (véase pg. 165). Contrariamente, no parece influir en la hi-drólisis proteica a nivel periférico.

La situación especial de "resistencia insulínica", implicará, a nivel muscular, una menor captación de a.a., así como de su ulterior activación e incorporación a la biosíntesis proteica. El bloqueo de la síntesis proteica se hará extensivo al tejido adi-poso e hígado, a la vez que se "desinhibirá", a este último ni-vel, los procesos de catabolismo proteico y gluconeogénico. Por lo cual, y ante una mayor demanda, se incrementarían las capta-ciones hepatocíticas de a.a., en su mayoría procedentes del re-servorio muscular, lo que redundaría negativamente, por ende, sobre la síntesis proteica a nivel del músculo (véase pg. 155).

La hormona del crecimiento, con unas acciones fisiológicas ne-tamente anabólicas sobre el metabolismo proteico (véase pg. 112), bien podría "verse" interferida por una menor síntesis hepática de somatomedinas (véase pg. 109), ante la existencia de un meca-nismo específico (véase pg. 303) jerarquizador de la síntesis de proteínas.

El factor fundamental, tal vez, radique en el estado "de resistencia a la insulina", auténtico "cerebro" controlador del apro-vechamiento de la mayor fuente de combustible endógeno, la gra-sa, y que, por lo tanto, regularía la tasa de aminoácidos oxida-dos.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El elevado catabolismo proteico a niveles periféricos, va a suponer un expolio, e incluso vaciamiento, de los depósitos de proteínas periféricos, afectándose fundamentalmente: a) Músculos estriados. b) Proteínas plasmáticas. c) Tracto gastrointestinal. d) Tejidos cutáneos. Lo cual resulta, hasta cierto punto, lógico dada la constitución porcentual de los distintos compartimentos proteicos orgánicos (véase pg. 281). La disolución de estos almacenes proteicos orgánicos, lleva aparejada la pérdida concomitante de otras biomoléculas no menos importantes: Potasio, fósforo, creatinina, 3-metil-histidina (catabolito irreversible de la actomiosina), hidroxiprolina (específica de la lisis del tejido conjuntivo)...

Estos tejidos van a aportar la inmensa mayoría del nitrógeno endógeno requerido, mientras que ciertos órganos, jerárquicamente superiores, tales como el cerebro, el riñón, el corazón y el pulmón permanecerán en un estado estable (steady state), de no aportación ni extracción, con respecto al "pool" extracelular de aminoácidos libres.

Aun cuando la concentración absoluta del "pool" extracelular de aminoácidos libres disminuye en el transcurso de la agresión quirúrgica y durante el periodo postoperatorio, consecuencia de su rápido "turn-over" e inmediata utilización, las tasas porcentuales de determinados aminoácidos varían en sentidos opuestos, unos elevándose (valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, lisina) otros descendiendo (alanina, metionina, cisteína), mientras el resto (glicina, serina, triptófano...) no muestran alteraciones significativas.

En la Fig. II-43, se representa esquemáticamente las aportaciones de los diversos tejidos al "pool" extracelular de aminoácidos.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

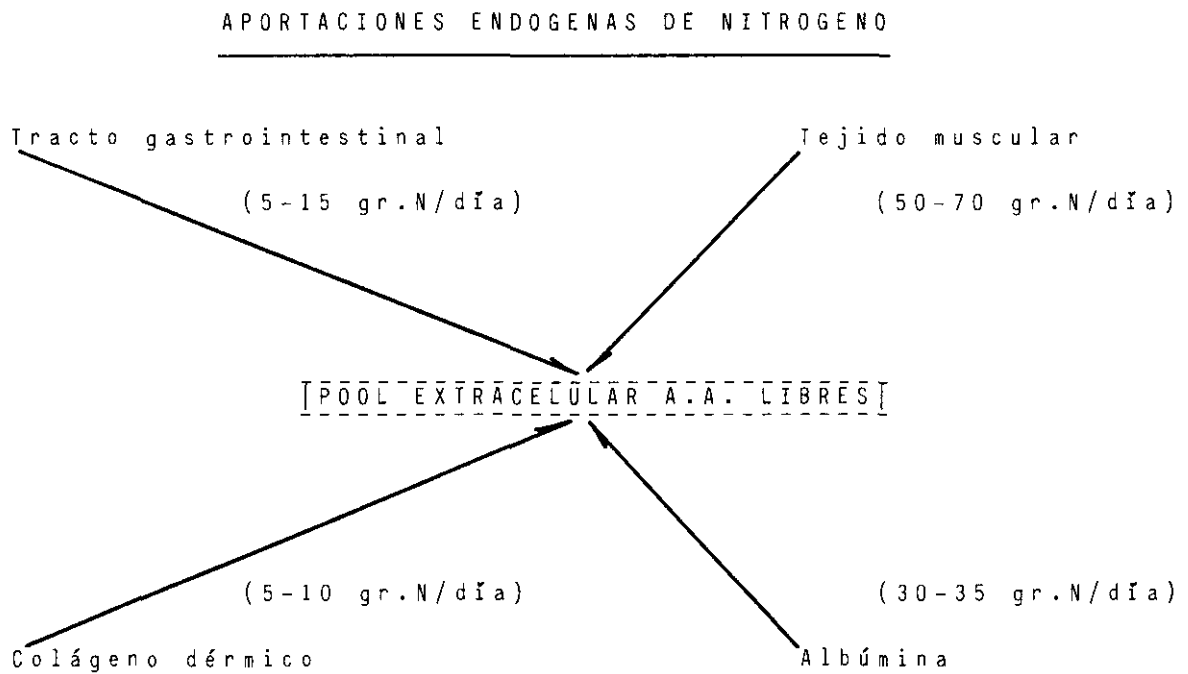


Fig. II-43.

En la Fig. II-44 se representa la evolución de la concentración total de a.a. libres plasmáticos en relación con la agresión quirúrgica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La masa muscular esquelética va a representar en el hombre un 40-43% de su peso corporal total (véase pg. 281), con un contenido neto de, aproximadamente, 6.000 grs de proteínas en un adulto de 70 Kgs. ($70 \times 0,4 \times 0,2$). La fracción sarcoplásmica del miocito, dada su corta vida media, va a ser la responsable del mayor aporte nitrogenado al "pool" extracelular de aminoácidos, mientras que la estable estructura de la actina-miosina impedirá un inmediato "apoyo" de nitrógeno endógeno (periodo de vida media 32 días).

El metabolismo muscular resulta singular -entre todos los tejidos- en el modo de reaccionar frente a una situación de agresión. Ante la falta de combustibles alternativos (escasas reservas glucogénicas (véase pg. 197) y ausencia de grasas), catabolizada primariamente aminoácidos como fuente de energía. Y de modo prioritario, vía desaminación oxidativa, tres a.a. esenciales de cadena ramificada (BCAA): valina, leucina e isoleucina; únicos que es capaz de oxidar el músculo (Benotti 1976) "0...".

Estos BCAA catabolizados "in situ" con fines energéticos, van a representar sólo el 20% de la totalidad de ácidos amínicos contenidos en la proteína muscular, el 80% de los a.a. restantes, que no pueden ser utilizados por el miocito, serán liberados a la circulación sanguínea, a excepción del ácido glutámico que por transaminación con el piruvato (procedente del catabolismo anaeróbico de la glucosa) dará origen a la alanina, dando lugar al ciclo de la glucosa-alanina-glucosa (véase pgs. 222-294), verdadero nexo de unión entre el músculo y el hígado.

El hecho de que el músculo sólo pueda oxidar una pequeña fracción de los a.a. contenidos en sus proteínas constitutivas, permite a la unidad orgánica "rescatar" otros ácidos amínicos necesarios no sólo como estructuras fungibles, sino como elementos fun-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

damentales, precursores, de la síntesis de proteínas viscerales. Proceso anabólico irrealizable a nivel muscular, dada la ausencia de los aminoácidos esenciales ramificados (BCAA), al haber sido oxidados y resultar básicos en la arquitectura proteica muscular (O'Donnell 1976)^{489...}.

En la Fig. II-45 se representan los procesos metabólicos musculares que acontecen durante la agresión.

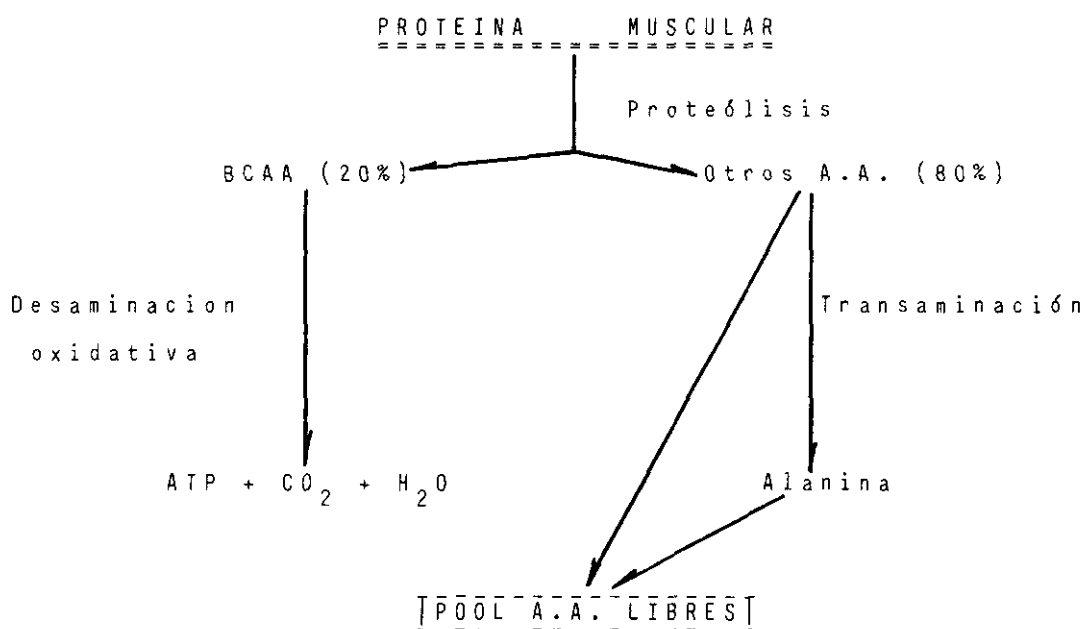


Fig. II-45.

Por los mecanismos expuestos en la Fig. II-45, pueden ser liberados a partir del músculo, diariamente, hasta un total de unos 120 grs. de aminoácidos.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Puesto que los combustibles energéticos se encuentran presentes en exceso sobre los requerimientos, aunque no podrán ser oxidados la totalidad de los BCAA liberados en el proceso proteolítico, se produciría una situación de "hipercaloriemia". Acaso el "acaloramiento" generado por este proceso explicaría el aparente "desgaste funcional" de la masa muscular.

No están suficientemente aclaradas las causas que producen una proteólisis muscular superior a la síntesis proteica, al mismo nivel, durante la agresión. Es viable que en las fases iniciales de la agresión, el efecto supresor ejercido por las catecolaminas, sobre la secreción pancreática de insulina, unido a la posterior actuación de los glucocorticoides, de neto matiz catabólico, pudieran hacer comprensibles estos fenómenos. En tales circunstancias endocrinológicas, los aportes de piruvato o su conversión en acetil-CoA (piruvatodeshidrogenasa), merced a equipo enzimático insulino dependiente (véase pg. 211), podrían resultar menos efectivos que los ácidos grasos libres (FFA) o los cuerpos cetónicos (KB) en prevenir que los cetoderivados de los BCAA tengan acceso a la CoA, en un hipotético sistema competitivo de los distintos substratos energéticos para conseguir moléculas de CoA (Ryan 1974)^{572...}.

En las Fig. II-46, Fig. II-47 , Fig. II-48 se representan las variaciones de los porcentajes plasmáticos de los diversos aminoácidos ramificados, en la relación con la intervención quirúrgica y el periodo postoperatorio.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

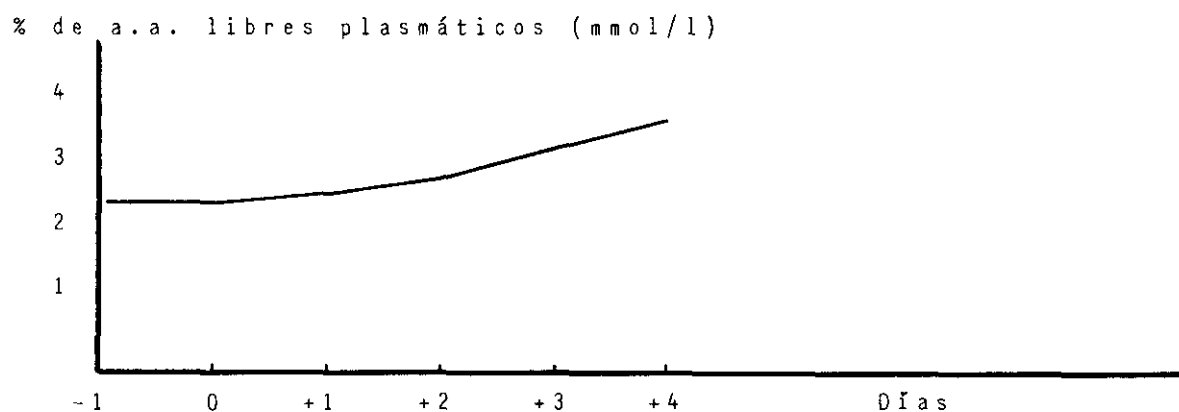


Fig. II-46. Niveles séricos de isoleucina y agresión quirúrgica

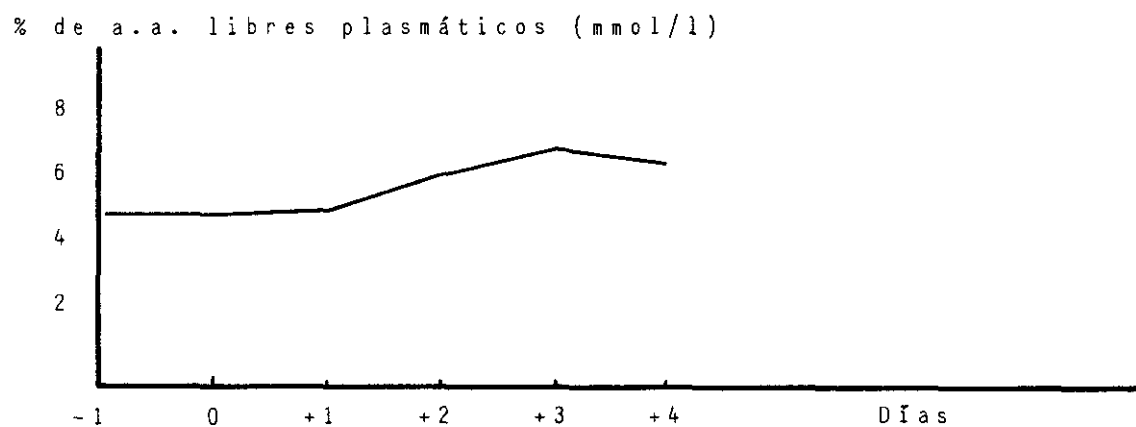


Fig. II-47. Niveles séricos de leucina y agresión quirúrgica

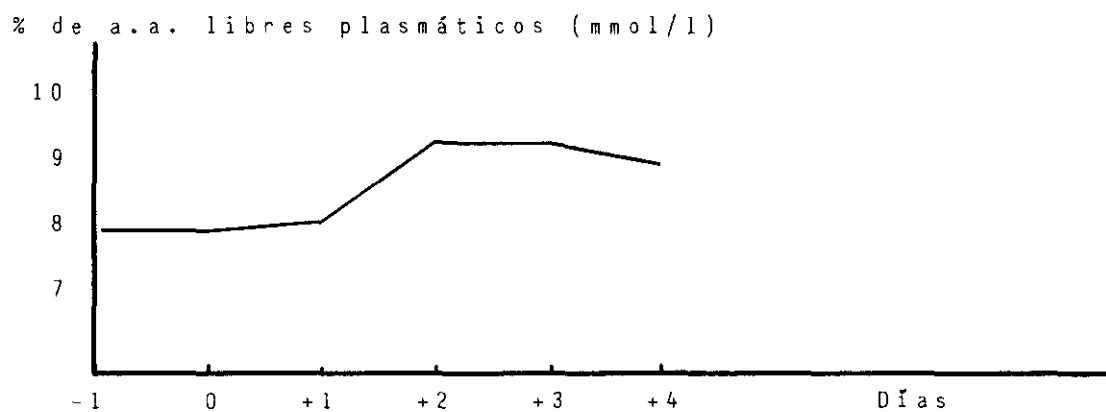


Fig. II-48. Niveles séricos de valina y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Al igual que los BCAA, otros a.a. alterarán sus rutas metabólicas: Alanina, fenilalanina-tirosina, histidina, lisina, metionina-cisteína.

La alanina se encuentra especialmente involucrada en el metabolismo postagresional, debido a: 1) La alanina y la treonina son los precursores más importantes del proceso neoglucogénico. 2) La producción de alanina, a partir del piruvato, a nivel muscular se limita, ante la falta de a.a. disponibles; auténticos fundamentos de las reacciones de transaminación. (véase pg. 294)

En la Fig. II-49 se representa las variaciones séricas de la alanina con respecto a la intervención quirúrgica.

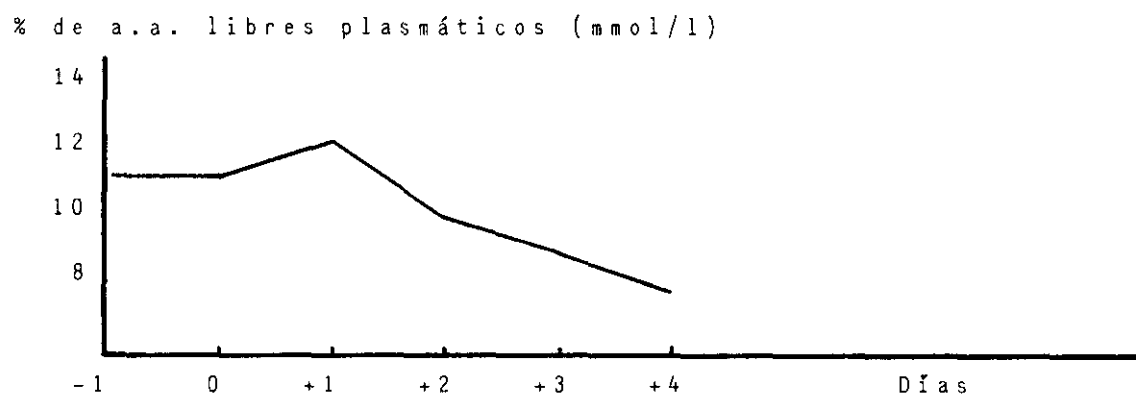


Fig. II-49. Niveles séricos de alanina y agresión quirúrgica

La fenilalanina, considerada como un producto del catabolismo muscular - de acciones discutibles (Hannemacher 1976)^{281...}-, presenta incrementos continuos de sus porcentajes plasmáticos, con tendencia a la normalización hacia el 2º día postoperatorio; conducta semejante seguirá la tirosina. Sin embargo, Dale (1977)¹⁴⁹ en estudios efectuados con anterioridad detectó disminuciones en los porcentajes plasmáticos de tirosina.

En la Fig. II-50, se representan gráficamente los hechos referi-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dos.

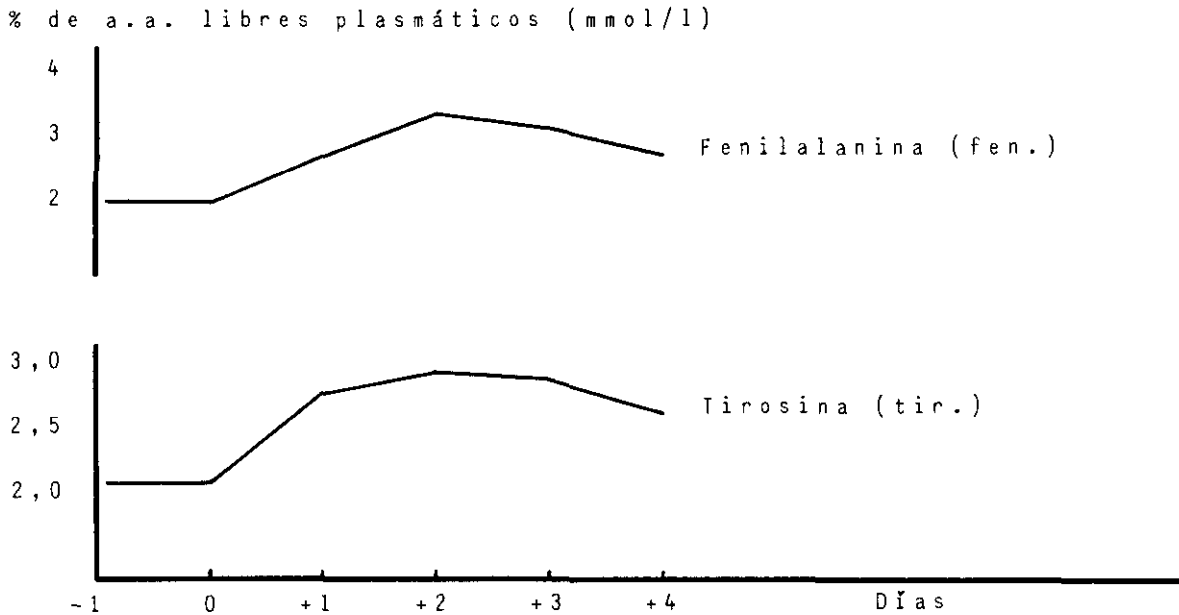


Fig. II-50. Niveles séricos de fen.-tir. y agresión quirúrgica

La histidina, y en concreto su metabolito 3-metil-histidina, forma parte de la actomiosina, proteína que va a representar el 60% de la proteína total muscular (Young 1972)^{707..}. La 3-metil-histidina proveniente de la degradación proteica, no puede ser reutilizada y se elimina por la orina (97-98%). La cuantificación de sus pérdidas urinarias (normal 27-40 mg/día) va a constituir un índice fidedigno del grado de catabolismo muscular (Munro 1977)^{465..}. Las variaciones de sus porcentajes plasmáticos, en el transcurso de la agresión quirúrgica, reflejan que sus concentraciones se hallan en el límite inferior de la normalidad, lo que seguramente reflejaría unas pérdidas urinarias incrementadas, constituyendo, aproximadamente, un 15,2% de las pérdidas totales de a.a. por esta vía excretora.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la Fig. II-51 se representan las variaciones de la histidina en plasma, en relación con la agresión.

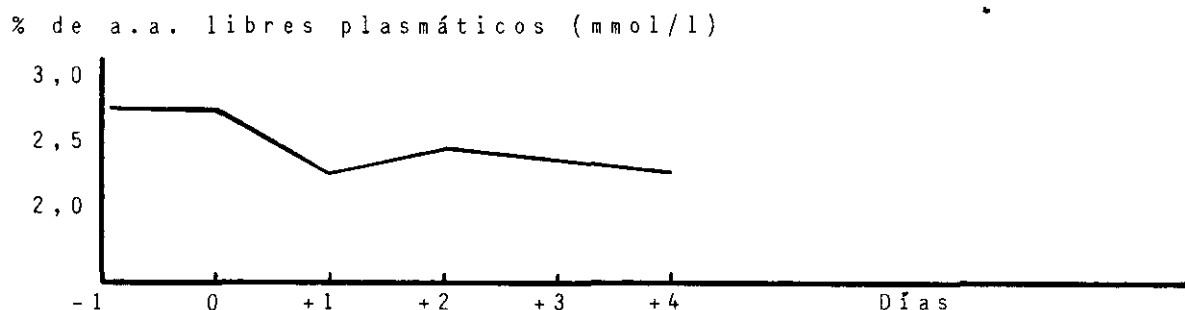


Fig. II-51. Niveles séricos de histidina y agresión quirúrgica

La lisina, aun cuando no participa en las reacciones de transaminación, es uno de los aminoácidos que presenta más rápida tasa de incorporación (66%) a la estructura proteica, formando parte importante de la proteína muscular, el colágeno y la hemoglobina... Sus niveles plasmáticos porcentuales aumentan continuamente, iniciándose ya durante el acto operatorio, perdurando durante el postoperatorio mediato. Ello puede ser debido más que a su posible actuación como aminoácido cetogénico (véase pg. 292), a sus relaciones con las histonas (reguladoras de la expresión genética en la biosíntesis proteica) y constituir una porción importante de la alfa-1-antitripsina (proteína reactante de fase aguda).

En la Fig. II-52 se muestra la evolución de las tasas plasmáticas de la lisina, en relación con la agresión quirúrgica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

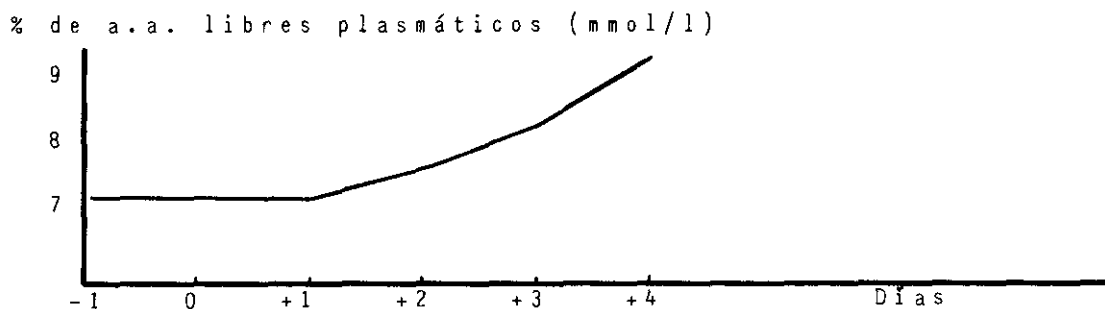


Fig. II-52. Niveles séricos de lisina y agresión quirúrgica

La metionina y la cisteína constituyen las principales fuentes de azufre (S) orgánico en el organismo; la cisteína es sintetizada a partir de la metionina, pudiendo ser convertida, ulteriormente en cistina. El grupo metilo de la metionina es utilizado como precursor para la formación de un gran número de biomoléculas metiladas, unos 40 aceptores diferentes, tales como adrenalina, noradrenalina, fosfatidilcolina, N-Metilhistamina, colina... Para lo cual, la metionina debe ser convertida en S-adenosil-metionina (metionín-adenosiltransferasa) o "metilo activo", donador directo de los grupos metilos (metil-transferasas) rindiendo S-adenosil-homocisteína como producto desmetilado. La actuación posterior, sobre el producto desmetilado, de diversos equipos enzimáticos (cistationínsintasa, cistationínliasa...) dará lugar a la cisteína y oxobutirato, el cual, por la vía del propionil-CoA y del metilmalonil-CoA, será convertido en succinato (a.a. glucogénico).

Aunque la metionina actúa de dador general de grupos metilos para muchos aceptores, la formación del grupo metilo de la metionina tiene efecto solamente gracias a muy pocas reacciones. La ruta principal consiste en la transferencia de un grupo metilo del N-metil-tetrahidrofolato a la homocisteína, este grupo meti-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lo procede a su vez de un número limitado de metabolitos capaces de donar grupos funcionales de un carbono al tetrahidrofolato, particularmente la serina.

El catabolismo de los aminoácidos azufrados se encuentra regulado por factores nutritivos y endocrinos. Dietas de alto contenido proteico estimulan los equipos enzimáticos de las cistationín-sintasas y de las cistationín-liasas, mientras que la carencia proteica los reprimen. Los glucocorticoides, glucagón, adrenalina y el AMP-c tienen un poder activador de dichos enzimas.

* En el transcurso de la agresión quirúrgica, la metionina se erigiría como un a.a. fundamental en base a: Ser el único responsable de los procesos de transmetilación (cesión de grupos metilos), imprescindibles para la biosíntesis de ciertas biomoléculas claves en la respuesta orgánica frente a la agresión (adrenalina, noradrenalina, colina, creatina, histamina...). En ser uno de los componentes principales, junto a la lisina, de la molécula de alfa-1-antitripsina.

La estimulación, a partir de las hormonas contrareguladoras, de los equipos enzimáticos responsables del metabolismo intermedio de los a.a. azufrados, daría lugar a una mayor producción de sus productos intermediarios (homocisteína, cistationina, cisteína), con la particularidad de que la cisteína es un inhibidor alostérico de la cistationín- γ -liasa, por lo que, en un momento determinado, podría bloquear su propia síntesis. Ante la imperiosa necesidad de moléculas de metionina, los catabolitos serían reutilizados para originar nuevamente el a.a. originario: Transformación de la cisteína, tanto la de origen catabólico a partir de la metionina como la procedente de la proteólisis, en cistationina (cistationín- γ -sintasa). Conversión de la cistationina en homocisteína (cistationín- β -liasa). Metilación de la homocis-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

teína para recuperar la molécula metionínica. (véase Fig. II-53)

De este modo, podría comprenderse, al menos en parte, el comportamiento del binomio metionina-cisteína durante la agresión quirúrgica. Pues mientras los porcentajes plasmáticos de la metionina tienden a elevarse, los de la cisteína muestran una marcada disminución, con respecto a la normalidad, tal y como queda reflejado en las Fig. II-54 y Fig. II-55.

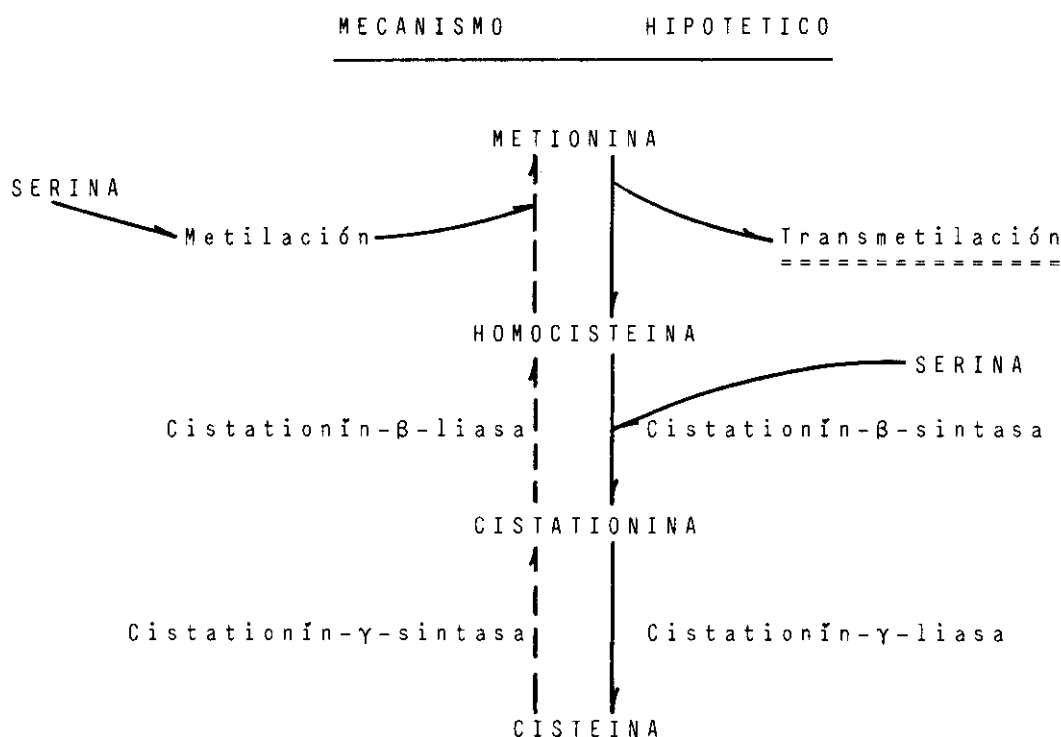


Fig. II- 53

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

% de a.a. libres plasmáticos (mmol/l)

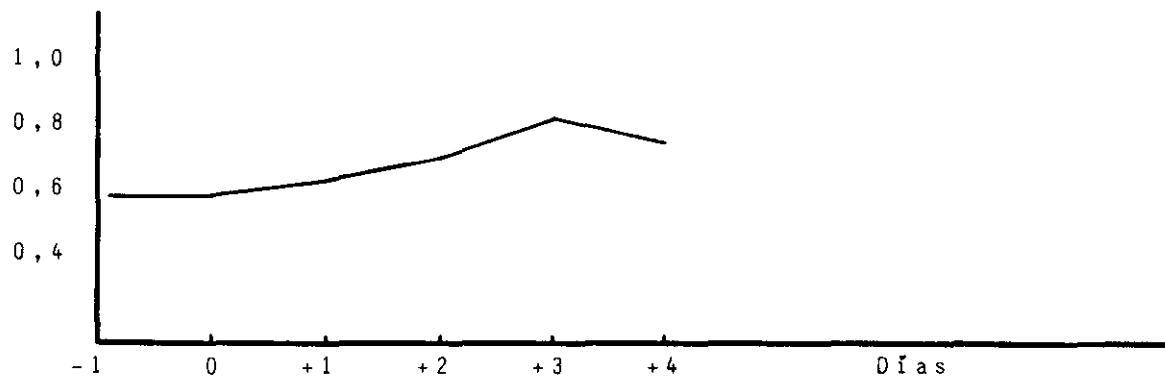


Fig. II-54. Niveles séricos de metionina y agresión quirúrgica

% de a.a. libres plasmáticos (mmol/l)

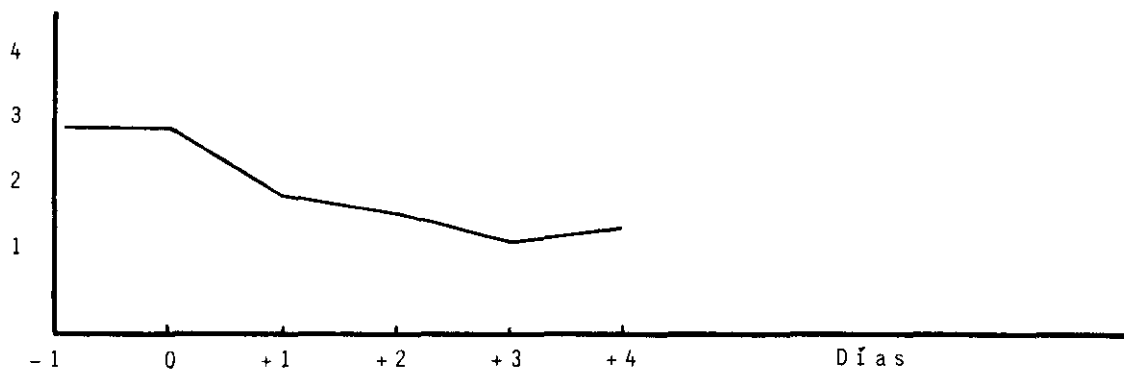


Fig. II-55. Niveles séricos de cisteína y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La mayor demanda de serina sería subsanada a partir de su neosíntesis, originada en el 3-fosfoglicerato (fosfogliceratodeshidrogenasa, fosfoaserinatransaminasa, fosfoaserinafosfatasa); compuesto disponible en abundancia como producto intermediario de los procesos glucolíticos (véase pgs. 204 y 207) y lipolíticos (véase pg. 232). Lo que justificaría la no detección de variaciones, estadísticamente significativas, de sus porcentajes plasmáticos durante la agresión. (véase Fig. II-56)

% de a.a. libres plasmáticos

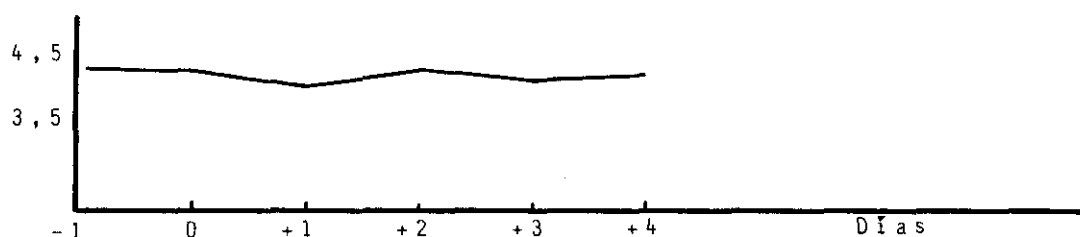


Fig. II-56. Niveles séricos de serina y agresión quirúrgica

Las proteínas plasmáticas van a ser capaces de aportar entre 30-35 grs. de nitrógeno al día. Después de un traumatismo, van a ocurrir diversas variaciones en las proteínas plasmáticas (Davies 1963)^{152...}. La vida media de la albúmina se encuentra reducida, a menudo hasta valores tan bajos como del 50% de los controles (Eckart 1972)^{175...}, lo que constituye un claro reflejo de la eliminación más rápida de esta proteína plasmática, debido a un incremento del catabolismo proteico (Birke 1960)^{47...}, confirmando la evidencia de que la albúmina del plasma debe ser considerada como una reserva importante de proteína orgánica.

En las Fig. II-57, Fig. II-58, Fig. II-59 y Fig. II-60 se representan las evoluciones en la concentración de diversas proteínas plasmáticas (proteínas totales, albúmina, proteína unida al retinol, transferrina) en relación con la agresión.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

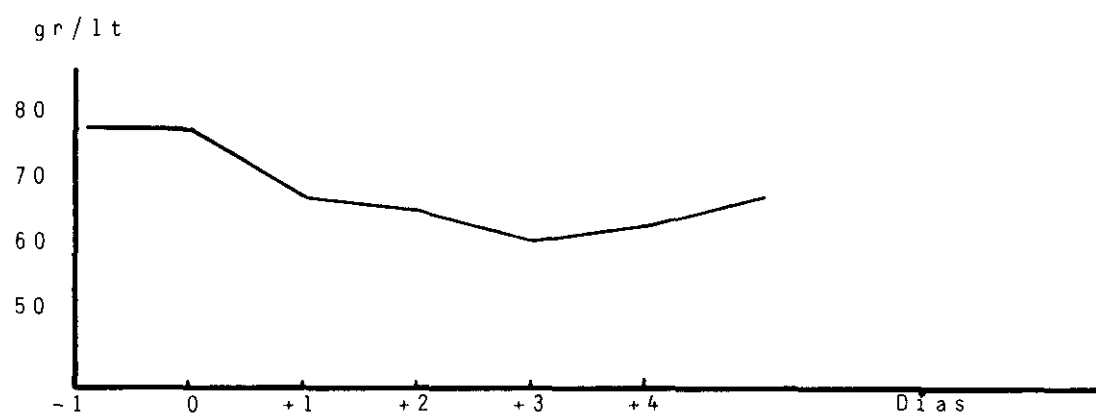


Fig. II-57. Proteínas séricas totales y agresión quirúrgica

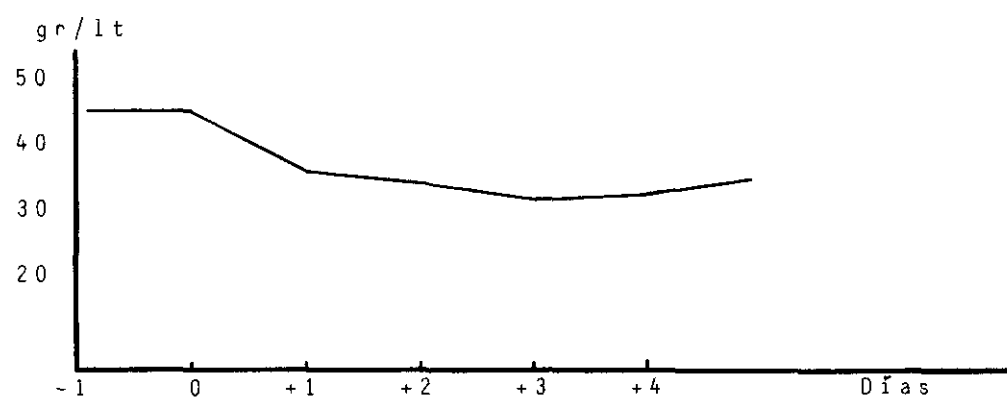


Fig. II-58. Albúmina sérica y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

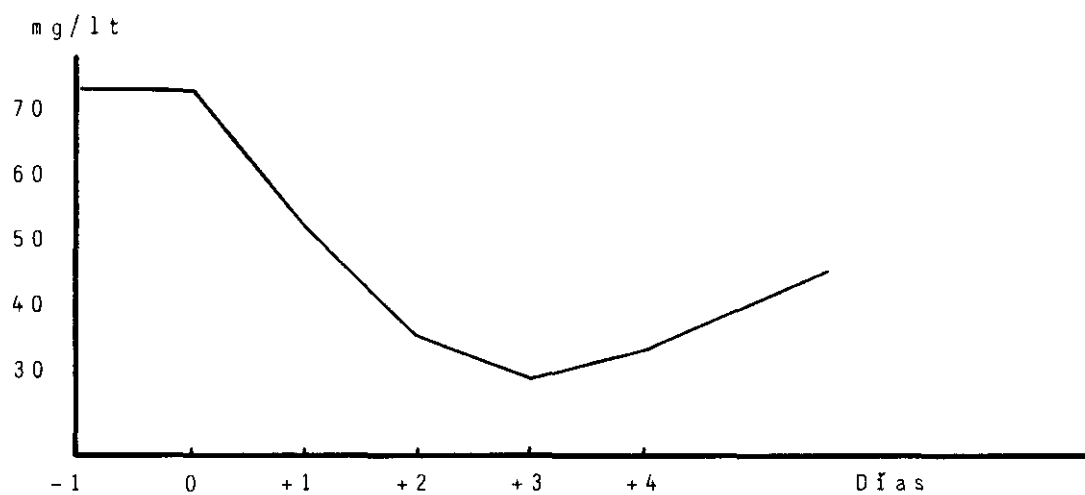


Fig. II-59. Niveles séricos de R.B.P. y agresión quirúrgica

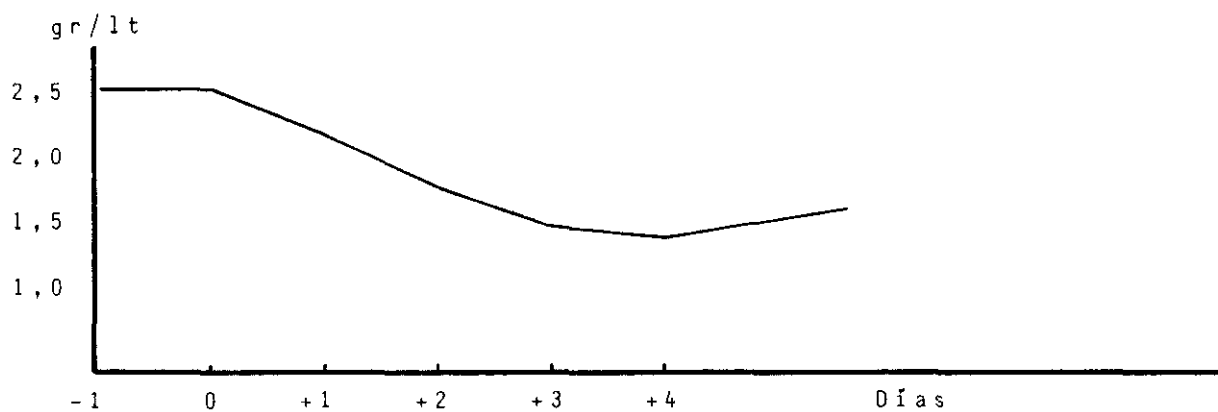


Fig. II-60. Niveles séricos de transferrina y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El aparato digestivo se erige como otra "fuente" proteica, capaz de aportar del orden de 5-15 grs. de nitrógeno al día, sobre una síntesis diaria de unos 50 grs. de proteínas. Durante los periodos de ayuno, estos tejidos se encuentran en un estado de neto catabolismo, por lo que van a tener una significativa contribución al "pool" de aminoácidos durante las circunstancias de stress.

El tejido conjuntivo de la dermis, y de otros órganos, va a ser capaz de aportar unos 5-10 grs. de nitrógeno al día. En condiciones normales, el tejido conjuntivo resulta relativamente inerte desde un punto de vista metabólico (Harkness 1961)^{286..}, pero durante los estadios de injuria "sale" de su inercia metabólica. El colágeno contenido en el tejido conjuntivo va a representar aproximadamente 1/3 de la proteína orgánica total, en situaciones de stress, el colágeno dérmico -y en menor medida el de otros tejidos- va a ser capaz de aportar moléculas nitrogenadas al "pool" de ácidos amínicos. Niveles elevados de hidroxiprolina van a indicar un neto catabolismo del colágeno, con la finalidad de aportar elementos precursores necesarios para la cicatrización de los tejidos lesionados.

Según el grado de intensidad del traumatismo (quirúrgico o accidental) y la duración de la carencia alimentaria, que el mismo implica, se "matizaría" la elevación de la proteólisis y del catabolismo de los aminoácidos. De forma que, durante una primera fase se produciría la desintegración de proteínas enzimáticas con una vida media de horas a días, que implicaría una pérdida de las actividades enzimáticas con trastornos del metabolismo proteico, expresado en forma de lesiones funcionales del hígado (con menor síntesis de enzimas), intestino y riñones, así como perturbaciones de la estructura tisular (trastornos de la cica-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

trización, dehiscencia de sutura, reducción de la resistencia a infecciones, convalecencias prolongadas...); mientras que en una segunda fase, se produciría la disgregación de las proteínas musculares, de vida media entre días y semanas.

En la Fig. II-61 se representan los lugares de formación de energía durante la degradación proteica, en la agresión.

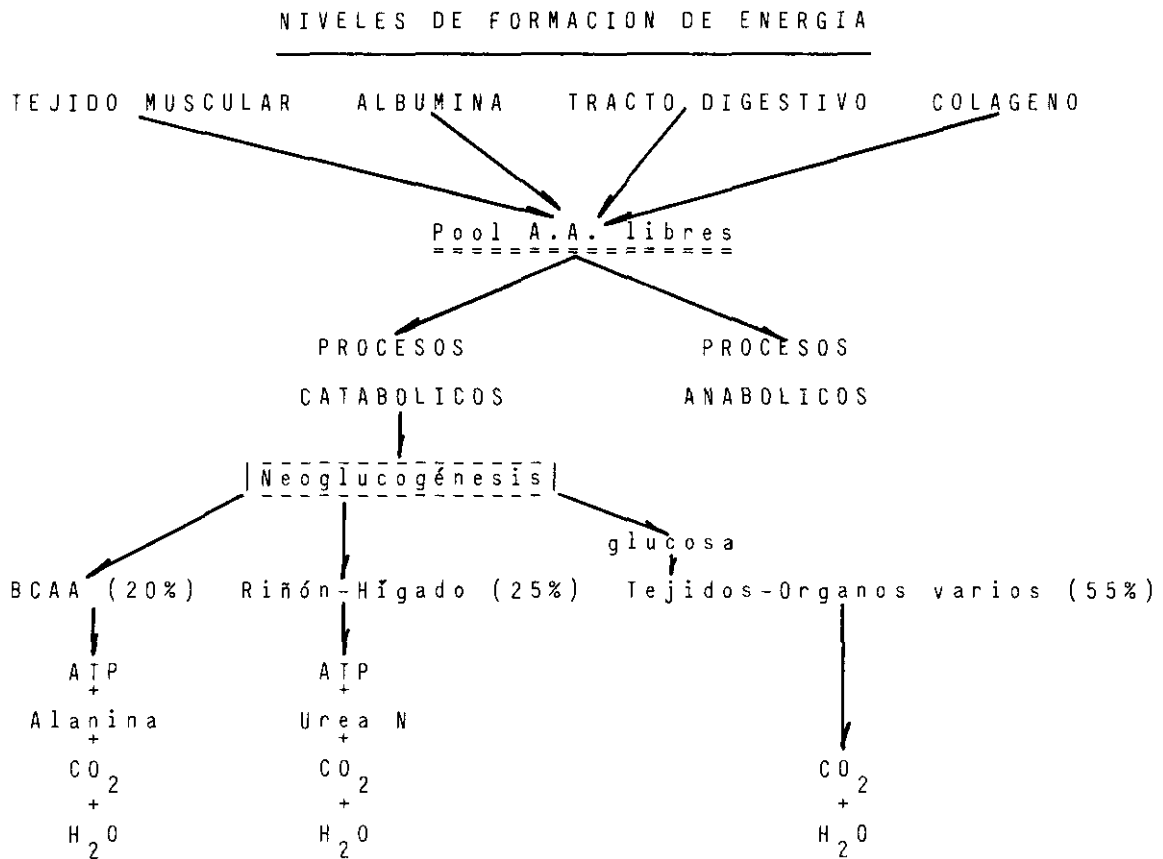


Fig. II-61.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

De forma que los aminoácidos resultantes de la proteólisis, que no son utilizados en procesos biosintéticos, son utilizados en procesos productores de energía, bien por oxidación directa (desaminación oxidativa) o por su incorporación al ciclo anfibólico de Krebs, vía neoglucogénica.

B) ANABOLISMO A NIVEL HEPATICO

El anabolismo incrementado a nivel hepático, va a constituir la segunda característica específica del metabolismo proteico en situaciones de stress (véase pg. 306). Este aumento, a nivel de la víscera hepática, de los procesos de neosíntesis proteica son posibles merced al vaciamiento de los reservorios de proteína situados a niveles periféricos (músculos preferentemente), suponiendo una extracción aproximada de 120 grs. de nitrógeno al día, del "pool" extracelular de a.a.

La elevación de los dinteles de ciertas proteínas plasmáticas, constituye un aspecto de la respuesta metabólica, frente a la agresión, no modificada, y aquellas proteínas plasmáticas que incrementan sus concentraciones, hasta 3 ó 4 veces sus valores normales, son denominadas "REACTANTES DE FASE AGUDA" (APRPs) (Koj 1974^{363..}, Powanda 1976^{532..}, Johansson 1979^{331..}, Kushner 1982^{368..}). Estas incluyen el fibrinógeno, la haptoglobina (Hp), la alfa-1-antitripsina (AAT), la alfa-1-ácido glicoproteína (AGP), la proteína C reactiva, la fracción 3 del complemento, la alfa-2-macroglobulina (AMG), la ceruloplasmina (Cp) y la transferrina (Tr). Todas ellas, aumentan sus niveles plasmáticos ante cualquier agresión inflamatoria, ya sea causada por traumatismo, necrosis, infección, tumor maligno, radicales libres...

Este incremento de sus tasas sanguíneas, es debido a un aumen-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

to de su síntesis hepática, como lo demuestra el hecho de que al determinar niveles de APRPs, en plasma e hígado, tras la inducción de una injuria en el animal de experimentación, se obtienen elevaciones paralelas (Courtoy 1981)^{121..}. Por otra parte, los hepatocitos de ratas sometidas a un stress inflamatorio, mediante la inyección de aceite de trementina en las patas de los animales, muestran una proliferación del aparato de Golgi y un aumento del potencial de glicosilación a las 24 horas de la producción del stress, que coincide con un aumento en los niveles plasmáticos de haptoglobina (Hp) (Lombart 1980)^{394..}.

Estudios realizados con la técnica de inmunoperoxidasas, concluyen que la inflamación produce un aumento sincrónico de las APRPs, y que esta elevación se realiza en base a una proliferación del número de hepatocitos que en un momento determinado son responsables de su síntesis. Dichas células tienen una localización fundamentalmente periportal, no estando especializadas en la bioproducción de una proteína determinada, sino que el mismo hepatocito es capaz de biosintetizar varias de ellas (Courtoy 1981)^{121..}.

Los estímulos capaces de inducir la síntesis de APRPs, por el hígado, son actualmente desconocidos, pero el incremento sincrónico de la mayoría de los reactantes de fase aguda, y su presencia coetánea en los mismos hepatocitos, hace pensar en la existencia de factores estimulantes comunes para todos ellos. La presencia de un infiltrado leucocitario polimorfonuclear en los espacios periportales, coincidiendo con el pico máximo de niveles plasmáticos de APRPs, hace intuir que estas células pudieran ser mediadoras, y que desde el foco inflamatorio inducirían la síntesis hepática de reactantes (Powanda 1976^{532..}, Ritchie 1981^{551..})

En este último sentido, se ha descrito la existencia de los de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nominados "mediadores endógenos leucocitarios" (LEM), sustancias extraídas de focos inflamatorios que al ser inyectadas en ratas, estimulan la síntesis de APRPs y la liberación de aminoácidos; de modo que los tejidos lesionados aceleran la fagocitosis y aumentan la liberación de estos mediadores, con la subsecuente producción de proteínas de fase aguda.

La vía del estímulo podría ser directa, desde el foco de agresión al hígado, o indirectamente a través del sistema hipotálamo hipófisis suprarrenal, con una hipotética "activación" de estructuras hipotalámicas que desencadenaría la activación del eje funcional.

La funcionalidad que estas proteínas de fase aguda puedan desempeñar frente a la agresión, sería muy probablemente de índole defensivo, en relación con las funciones que cada una posee.

La haptoglobina (Hp) es una glicoproteína (α_2 -globulina), de peso molecular variable (Hp1-1=85.000-100.000, Hp2-1=200.000, Hp2-2=400.000), y de estructura molecular muy semejante a la de las inmunoglobulinas. La síntesis de Hp se realiza fundamentalmente en el hígado (1 gr./día), pero también se ha descrito su formación en otros órganos del sistema linforreticular (bazo y ganglios linfáticos). Los glucocorticoides, parathormona y andrógenos estimulan su síntesis, que es deprimida por los estrógenos. Las prostaglandinas estimulan la haptoglobina, y ésta inhibe la síntesis de las mismas, moderando su excesiva presencia en sangre. El catabolismo de la Hp se realiza en el hígado, donde son eliminados y metabolizados los complejos que forma con la hemoglobina.

La principal función de la haptoglobina deriva de la formación de complejos solubles, estables y fisiológicamente irreversibles con la hemoglobina libre, originada por la lisis intravascular

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de los hematíes. De este modo, modula la pérdida excesiva de Fe por la orina, conserva el nitrógeno de la Hb, previene el daño tu bular renal producido por el depósito de Hb libre y potencia la actividad peroxidósica de la Hb, actuando como antioxidante. Por otro lado, tiene funciones antiproteasas, sugiriéndose que partici pararía en el transporte de la B₁₂, así como inmunosupresoras. En la Fig. II-62 se representa la evolución de la Hp en relación con la agresión quirúrgica.

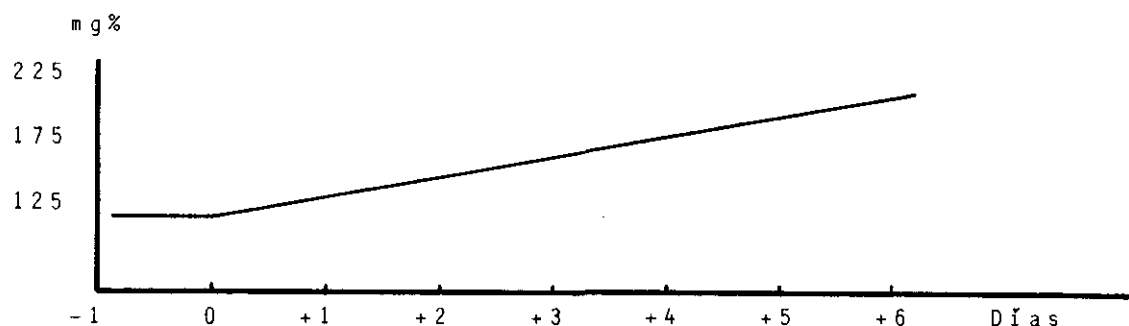


Fig. II-62. Niveles séricos de Hp y agresión quirúrgica

La alfa 1 antitripsina (AAT) es una glicoproteína (Pm=45.000-50.000) constituida en un 12% por glúcidos, y los "locus" activos por lisina y metionina, de marcada heterogeneidad estructural su oxidación origina la pérdida de sus actividades fisiológicas. Su biosíntesis es básicamente hepática, según estudios realizados en hepatocitos y sistemas de hígado perfundido, aunque también puede ser sintetizada a nivel intestinal.

La AAT, considerada como la principal antiproteasa sérica, forma complejos estables con las proteasas bloqueando los puntos ac tivos de los enzimas, transfiriéndolas ulteriormente a la alfa 2 macroglobulina para su eliminación por el sistema linforetico. Entre las proteasas inhibidas por la AAT se encuentran: La tripsi na, la collagenasa, la quimiotripsina, la calicreína, la acrosi

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

na espermática, las elastasas pncréática y dérmica, la trombina, la plasmina y el cofactor de Hageman. En la AAT reside el 90% de la actividad sérica inhibitoria de la tripsina, y es la mejor antielastasa presente en las vías respiratorias inferiores.

Se detectan niveles significativos de AAT en hígado, islotes de Langerhans, mucosa gástrica, mastocitos, macrófagos pulmonares epitelio tubular renal, linfa-perilinf, saliva, calostro, jugo duodenal y bilis, líquido sinovial, moco cervical, semen... Su presencia a nivel de los macrófagos pulmonares, linfocitos, plaquetas y leucocitos neutrófilos, probaría que la AAT regula " in vivo" la actividad proteolítica en el trombo, el alveólo y, probablemente, en otros órganos y sistemas aún desconocidos.

La ubicuidad de su localización, unida a su bajo Pm, le permitiría una gran penetración en la totalidad de los tejidos, con elevadas concentraciones en "focos inflamatorios" hipotéticos. Desarrollaría un papel defensivo de primer orden. realizando y retardando la difusión de los enzimas activos desde el área inflamada y, de esta manera, modulando e impidiendo la progresión del proceso inflamatorio.

En la Fig. II-63 se expone la evolución de la AAT en relación con el acto quirúrgico.

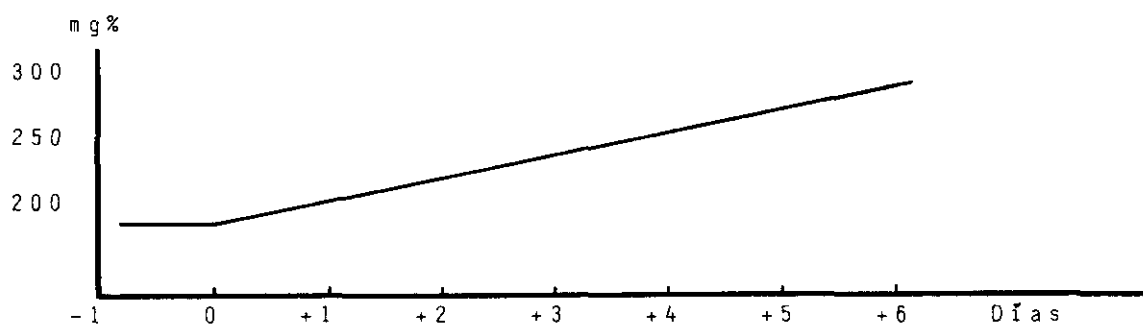


Fig. II-63. Niveles séricos de AAT y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La alfa 1 ácido glicoproteína (AGP), también llamada orosomucoide, es una glicoproteína (Pm=40.000-45.000) con un contenido muy elevado de glúcidos, y de estructura similar a las Igs y a la Hp, con escaso poder inmunogénico. Su principal fuente de síntesis es el hígado, si bien se ha descrito síntesis aislada de la misma en monocitos, linfocitos y leucocitos, aun cuando su contribución a los niveles plasmáticos de AGP permanece desconocida (Jamieson 1977)^{3 2 6...}. De vida media alrededor de cinco días, su degradación acontece, sobre todo, a nivel hepático.

Entre sus funciones destacan: Inhibir la transformación de protrombina en trombina, y la agregación plquetaria inducida por ésta (Andersen 1980)^{1 6...}. Intervenir en la formación del colágeno y en el transporte hemático de la B₁₂, así como en el de las hormonas esteroideas. Papel protector en la agresión celular, similar al de las Igs, sin que se conozca si lo ejerce por estímulo directo sobre las células o por proporcionar nutrientes para la rápida división celular. De otro lado, ejerce una acción inmunoreguladora, disminuyendo la respuesta inmune (Bennetti 1980)^{3 9...}. En la Fig. II-64 se representan las variaciones de la AGP relacionadas con la intervención quirúrgica.

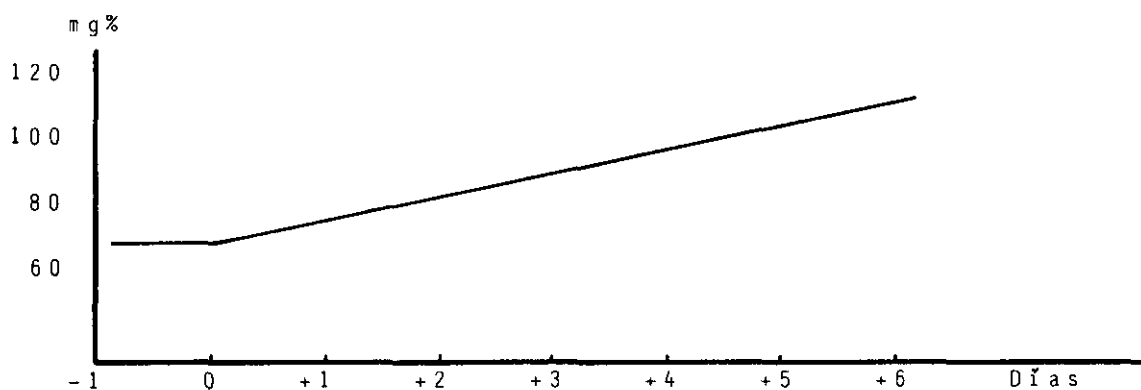


Fig. II-64. Niveles séricos de AGP y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La fracción C3 del complemento (C3) es una β -globulina, de peso molecular 180.000, con una estructura molecular que comprende dos cadenas polipeptídicas, α y β , conteniendo los fragmentos C3a y C3b la primera de ellas.

El C3 ocupa un lugar central en la cadena de activación del complemento, pudiendo ser activado por la vía clásica (IgG- IgM) o por la vía alternativa, debido a la acción de varios polisacáridos de la pared bacteriana y a la de la IgA. Las proteínas liberadas en el foco inflamatorio pueden ser capaces de activar el complemento a través de su acción sobre los fibroblastos. La proteólisis del C3 da lugar a dos fragmentos principales llamados C3a y C3b (cadena α), este último, en la cadena activadora proteolítica produce la ruptura y activación del factor C5, continuando de esta forma el mecanismo hacia la lisis tisular.

De otro lado, el fragmento C3a tiene una serie de acciones, entre las que destacan la de anafilotoxina, factor quimiotáctico y opsonina, imprescindibles durante los fenómenos inflamatorios (Roitt 1980)⁵⁵⁹.

La alfa 2 macroglobulina (AMG) es una de las mayores proteínas presentes en el plasma humano, con un peso molecular de 725.000, lo que favorecería su acción de molécula "atrapadora" de proteasas. La mayor parte de la AMG presente en el plasma se sintetiza en el hígado, si bien otras células (plaquetas, monocitos, fibroblastos) contribuyen igualmente a su tasa plasmática. Con una vida media de unos diez días, su catabolismo se realiza a nivel del sistema retículoendotelial, donde se cree que existen receptores específicos para los complejos proteasa-antiproteasa, habiendo sido identificados, dichos complejos, en los fibroblastos

Su acción principal "in vivo" es la de antiproteasa, uniéndose

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a las serín-proteasas, tiol-proteasas, metal-proteasas y carboxil-proteasas; no haciéndolo con las exopeptidasas y las hidrolasas no proteolíticas. La unión es irreversible, acortándose la vida media de la AMG, y a los complejos formados se les atribuye un cierto papel inmunoregulator, inhibiéndose la mitogénesis de los linfocitos (Alomran 1982)^{14...}.

En la Fig. II-65 se representa la evolución de los niveles séricos de la AMG durante la agresión quirúrgica.

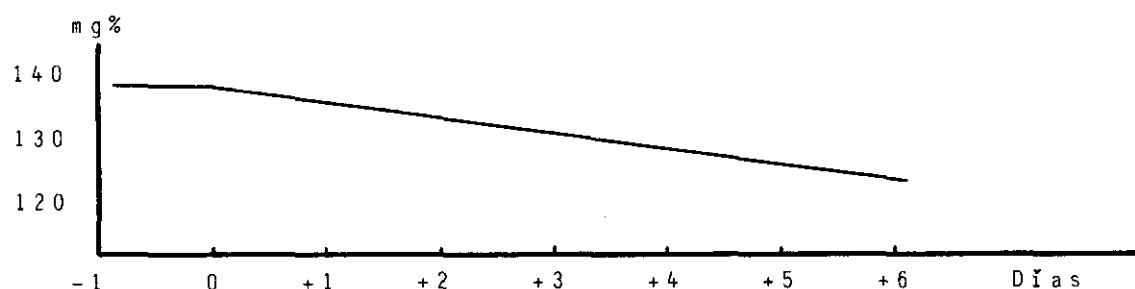


Fig. II-65. Niveles séricos de AMG y agresión quirúrgica

La ceruloplasmina (Cp) es una glicoproteína (α_2 -globulina), de Pm=134.000-160.000, constituida por una cadena polipeptídica a la que se unen los restos glicídicos y los átomos de Cu (6-8). De síntesis básicamente hepática, con una vida media de unas 54 horas, se degrada a partir de lisosomas hepáticos y, ulteriormente, se cataboliza a través del sistema linforetico.

Su funcionalidad no se limita a transportar el Cu, considerándose sela como una molécula semejante a los enzimas: Posee actividades peroxidásicas sobre numerosas aminas aromáticas y sobre el Fe. En la actualidad se la filia como el antioxidante más importante del plasma sanguíneo, desarrollando un papel similar al que la superóxido dismutasa realizada en la intimidad del espacio intracelular.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Su inclusión entre los APRPs se debe a su actividad como "barridora de radicales superóxidos" (Goldstein 1979)^{250...}. En la Fig. II-66 se expone su evolución con respecto a la agresión.

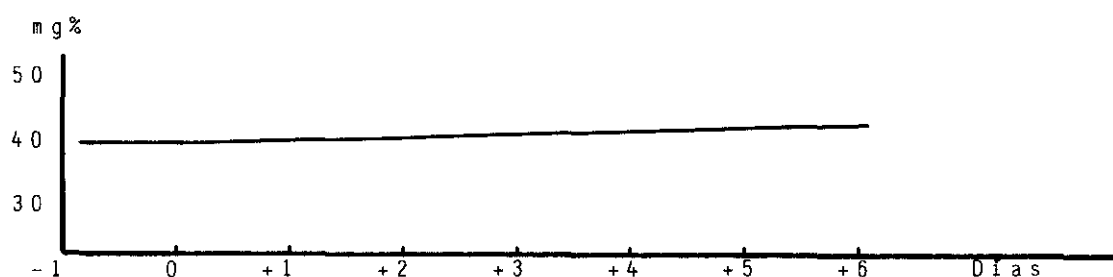


Fig. II-66. Niveles séricos de Cp y agresión quirúrgica

La transferrina (Tr) es una glicoproteína (Pm=77.000) de estructura polipeptídica con un 6% de glúcidos y encontrándose ligada en dos "locus" a un átomo de Fe^{+++} ; en estos nexos de unión se ubican restos de tirosina. La Tr es sintetizada en el hígado, incrementándose su biosíntesis en las deficiencias de Fe y tras la administración de esteroides estrogénicos.

Su función básica radica en el transporte del Fe (a médula ósea y tejidos de almacenamiento), calculándose que unos 2/3 del Fe necesario para la síntesis del hemo es aportado por la Tr; cuya saturación, no obstante, no supera 1/3 de su capacidad de transporte y captación. Dado el alto turnover del Fe, cada molécula de Tr transportaría unos 15 átomos del mismo en el devenir de su vida media. Tanto los reticulocitos como los eritroblastos poseen receptores específicos para la Tr, que desaparecerían al cesar la biosíntesis de la hemoglobina.

Dado que las situaciones patológicas, inflamación aguda, inducen unos niveles plasmáticos de Tr inferiores, se la ha considerado como un APRPs de signo negativo (Dominioni 1983)^{166...}.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la Fig. II-67 se exponen las variaciones de la Tr en relación con la agresión quirúrgica.

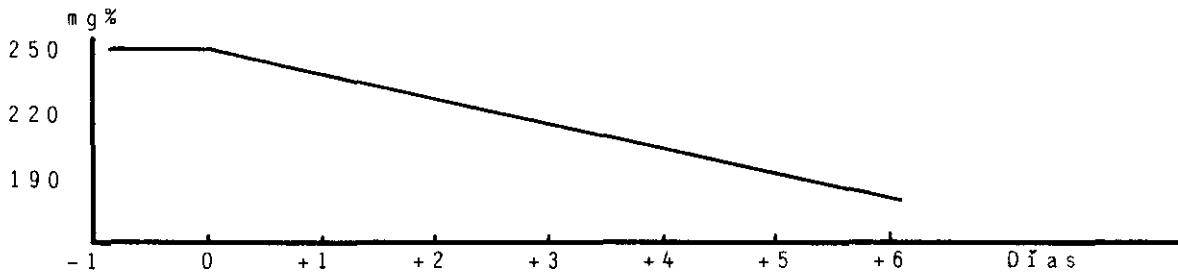


Fig. II-67. Niveles séricos de Tr y agresión quirúrgica

Por lo tanto, independientemente del tipo de agresión las proteínas "REACTANTES DE FASE AGUDA" incrementan su biosíntesis y, en la mayoría de los casos, sus valores plasmáticos.

Las variaciones de estos niveles sanguíneos de APRPs suelen ser proporcionales al grado de agresión sufrida, lo que haría que tuviesen gran utilidad clínica para el diagnóstico de las complicaciones postoperatorias, enfermedades inflamatorias... (Muñoz 1981^{49...}, Amiguet 1981^{15...}).

El significado biológico de estas variaciones resulta más complicado de comprender, y su explicación deberá relacionarse, evidentemente, con la diversidad de funciones atribuidas a los APRP, descritas con anterioridad en los apartados correspondientes.

Las elevaciones de la Hp (véase pg.328), de la AAT (pg.329) y de la AGP (pg.330) serían debidas a sus conocidas acciones como antiproteasas. Estos enzimas, liberados en el foco inflamatorio, por los leucocitos producirán la lisis proteica, con expansión del proceso flogótico y liberación de péptidos vasoactivos (vaso dilatación); pero asimismo, presentarían una hipotética capacidad antigénica, susceptible de provocar una respuesta inmunológica, perpetuadora de la lesión.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Las proteínas antiproteasas (Hp, AAT, AGP) modularían la acción de estos enzimas, y con este proceder protegerían al organismo. Complementariamente, han sido descritas actividades inmunosupresoras para algunos de estos reactantes (Hp y AGP), que de este modo controlarían posibles mecanismos inmunitarios perjudiciales (Bennett 1980³⁹..., Alomran 1982¹⁴...).

Los aumentos plasmáticos en los niveles de C3, serían debidos a sus importantes actuaciones como sustancia quimiotáctica, opsonina y anafilotoxina. De otro lado, al aumentar la permeabilidad vascular, facilitaría el flujo sanguíneo al foco inflamatorio.

Los decrementos en los dinteles plasmáticos de AMG (Fig.II-65), Cp (Fig.II-66) y Tr (Fig.II-67) reconocerán etiologías dispares:

La AMG, una eficaz antiproteasa, se considera una APRPs negativa, dado que sus niveles plasmáticos disminuyen o permanecen en los límites inferiores de la normalidad, tras la agresión quirúrgica. Esta proteína "recoge" las antiproteasas captadas por la AAT, y uniéndose irreversiblemente a ellas, es eliminada por el sistema retículoendotelial. Resulta altamente probable que el incremento de su catabolismo sea la causa de su decremento sanguíneo, a pesar del aumento de su síntesis.

La Cp es considerada en la actualidad como un "barredor" de radicales libres, un potente antioxidante y un dador-transportador del cobre. Es un hecho bien conocido que, en los focos inflamatorios, existe un consumo de cobre y una producción de radicales libres, de demostrada acción lesiva. Ambos factores, justificarían "per se", al actuación de la Cp a dichos niveles, con disminu-
ción concomitante de su presencia plasmática, a pesar de su sín-
tesis incrementada, ante una demanda exagerada de la misma (Cp). Estas propiedades le conceden un importante papel en la defensa

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

del organismo, y justifican su elevación en situaciones inflamatorias.

El efecto global de la respuesta orgánica frente a la agresión, en relación con el metabolismo proteico, va a ser el de proporcionar al organismo los glúcidos intermediarios y los a.a. rápidamente disponibles necesarios, para la síntesis proteica específica (reactantes de fase aguda, mecanismos inmunológicos complejos, reparación tisular). Llevándose a cabo una auténtica "" REDISTRIBUCION FUNCIONAL DE LA MASA CELULAR CORPORAL"", con explotación de los reservorios periféricos de proteínas, en singular equilibrio dinámico entre procesos catabólicos y anabólicos (véase Fig. II-68). Probablemente, la etiología de la totalidad de los trastornos metabólicos en la fase postagresión, radiquen en la lipólisis excesivamente incrementada y sus consecuencias respectivas (Dölp 1978)^{165...}.

Podría afirmarse, que el organismo intercambia el valor de la disponibilidad energética inmediata, por la obligación de un subsiguiente "débito de nitrógeno", muy similar teleológicamente al débito de O_2 en que incurre el tejido muscular durante la realización de un ejercicio físico intenso. Si el estado catabólico persistiera, a causa de la deprivación calórica o de una sobrecarga energética suplementaria (sepsis), el débito total en que se incurriría, bien podría exceder a la capacidad del organismo para poder efectuar la reversión de los acontecimientos metabólicos y, llegaría a resultar inevitablemente fatal, si persistiese durante un tiempo excesivo.

En los estados catabólicos más graves (traumatismos severos, quemaduras intensas, cuadros sépticos...) las reservas de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

proteínas orgánicas, serán suficientes para proporcionar los requerimientos energéticos durante un plazo máximo de 3-4 semanas. En tales supuestos clínicos, constituirá una medida terapéutica vital la disminución de las pérdidas nitrogenadas proteicas, evitando con este proceder que el paciente sucumba a los efectos de la inanición energética, de causa posttraumática o séptica agudas, en vez de sucumbir al traumatismo causal.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

REDISTRIBUCION FUNCIONAL DE LA MASA CELULAR CORPORAL

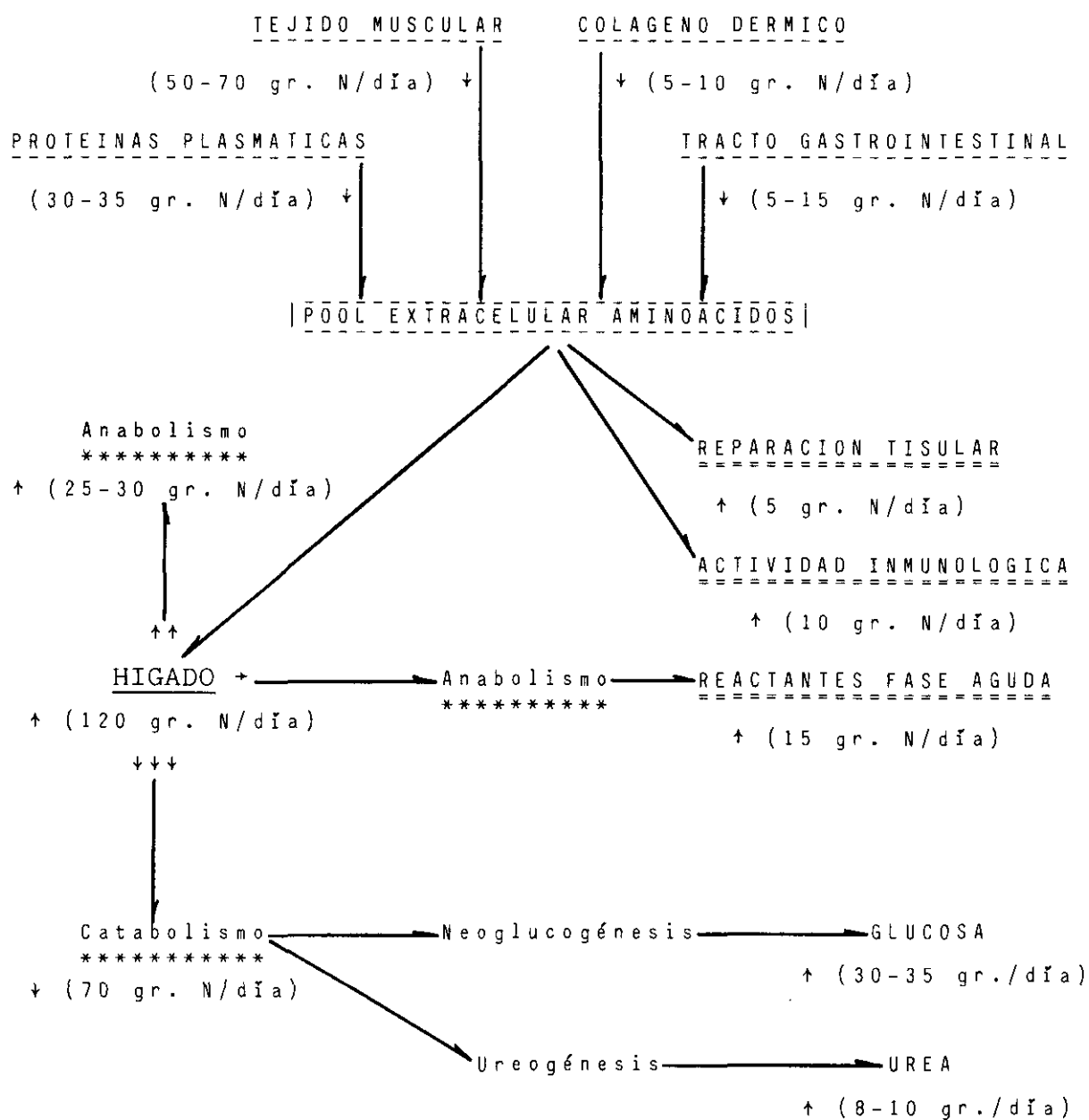


Fig. II-68.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Existen notables diferencias entre el componente catabólico del metabolismo proteico en el transcurso de la agresión y los efectos de la inanición aguda:

1) Mientras que la excreción de nitrógeno desciende en la inanición aguda, hasta un nivel mínimo en el espacio de 5-7 días (Martin 1922)^{420...}, posttraumáticamente las pérdidas nitrogenadas son máximas en similar periodo de tiempo, en una agresión de intensidad moderada (Howard 1944)^{308...}. Por otro lado, las pérdidas en la respuesta metabólica al traumatismo pueden ser prolongadas, requiriéndose largos periodos de tiempo para lograr su restauración, hasta de 35 días tras una simple fractura no complicada de hueso largo (Howard 1944)^{308...}.

2) Las pérdidas totales de peso corporal y de proteína orgánica, son más intensas y prolongadas tras un traumatismo, que las detectadas, incluso, en la inanición total de similar duración (Kinney 1959)^{353...}. La pérdida de nitrógeno es proporcional a la intensidad del traumatismo o agresión (véase pg. 278)(Krieger 1945^{365...}, Moore 1952^{455...}, Howard 1954^{309...}).

3) La inanición conduce a una rápida pérdida de la proteína hepática, lo que no suele observarse en el periodo posttraumático; aun cuando en éste puede producirse una grave carencia de proteína orgánica total (Fleck 1963)^{218...}.

4) Las calorías procedentes de glúcidos, ejercen un efecto de almacenamiento proteico después de una agresión (Forsyth 1955)²²⁴ mientras que las calorías no proteicas poseen un efecto ahorrador de nitrógeno menor en la inanición aguda (Forsyth 1965)^{225...}.

5) La pérdida nitrogenada tras un traumatismo, no se asocia con cetonemia significativa, contrariamente a lo que sucede con la pérdida proteica acompañante de la inanición aguda, en la que

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a menudo, se observa una cetonemia incrementada (Sachard 1950)⁵⁷⁷

6) La retención de nitrógeno se produce como un componente con sustancial de la respuesta metabólica a la agresión (Ariel 1953)^{19...}, no constituyendo un aspecto característico de la evolución del estado de inanición.

* En un intento de compendiar, y comprender, las alteraciones del metabolismo energético-plástico en el transcurso de la respuesta orgánica frente a la agresión, podría apuntarse que un factor, al menos contributivo, radicaría en la insoslayable necesidad de la unidad orgánica de disponer, en cantidades adecuadas de ciertos aminoácidos esenciales, imprescindibles para la biosíntesis de proteínas específicas de circunstancias tan excepcionales; en las que la unidad, e incluso la supervivencia, se encuentran adversamente comprometidas.

Ante la imposibilidad "material" de neosintetizar dichos aminoácidos (de ahí, la denominación de esenciales), el organismo recurrirá a la desintegración de estructuras proteicas pre-existentes, recuperando y reutilizando los compuestos nitrogenados requeridos, ácidos amínicos.

Por el contrario, otros aminoácidos serán neosintetizados a partir de compuestos intermediarios del metabolismo de glúcidos y lípidos (de ahí, la denominación de a.a. no esenciales). Tanto los a.a. esenciales como los no esenciales, constituirán los "sillares arquitectónicos" de las moléculas proteicas.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En el proceso de biosíntesis de a.a. no esenciales, los metabolitos intermediarios de los glúcidos van a constituir los precursores idóneos, no obstante, dada la escasez de reservas orgánicas de glúcidos (en forma de glucógeno) y su precoz consumo, incumbirá, eminentemente, a las proteínas el proporcionar elementos bioquímicos que, a través de complejas rutas metabólicas, serán transformados en intermediarios del metabolismo glicídico o directamente en otros ácidos amínicos.

Los lípidos, no pueden ser "utilizados" fácilmente para ser convertidos en intermediarios precursores de ácidos amínicos su funcionalidad, en el contexto de la respuesta orgánica a la agresión, radicará en actuar como fuentes energéticas, suministradores de moléculas de ATP, necesarias en infinidad de reacciones intermediarias (neoglucogénesis...) consumidoras de energía.

En la Fig. II-69 se representa la utilización de los substratos energéticos del organismo, en términos de calorías/día, en el tercer día de un hipotético postoperatorio. Como puede observarse, la lipólisis con liberación de ácidos grasos libres, y su oxidación a cuerpos cetónicos, va a representar la mayor fuente energética.

El cálculo del cociente respiratorio (C.R.) de la situación planteada, permite afirmar que, la mayor parte de los substratos oxidados serían grasas:

$$\text{C.R.} = \frac{200 \times 0,8 + 250 \times 1 + 1350 \times 0,7}{200 + 250 + 1350} = 0,7528$$

*Cociente respiratorio promedio (CO_2/O_2)

Glúcidos = 1 Lípidos = 0,707 Proteínas = 0,801

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

FLUJOS ENERGETICOS

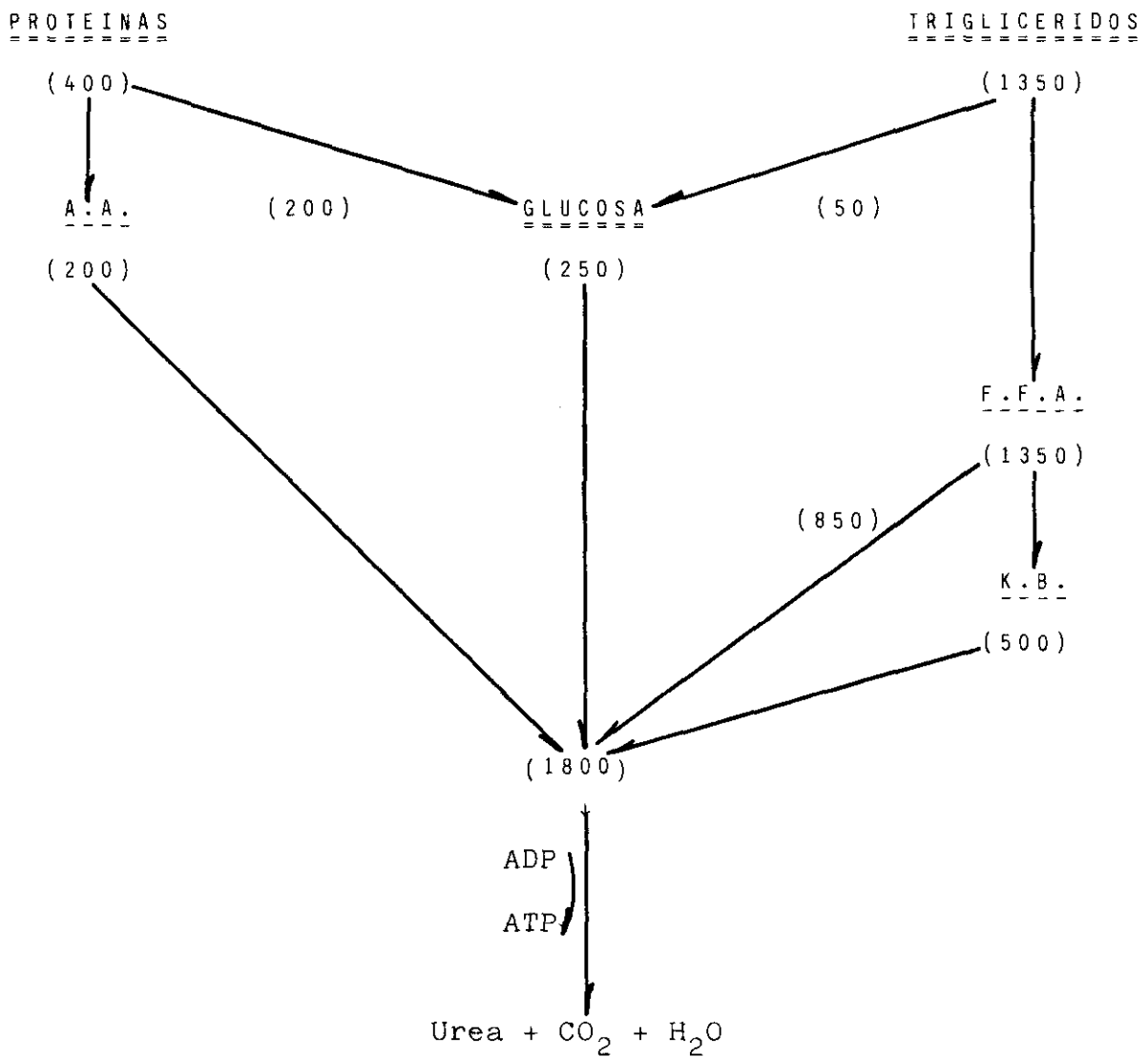


Fig. II-69.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.4. Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico

La segunda finalidad fundamental de la respuesta endocrino metabólica frente a la agresión, radicará en la conservación orgánica de agua y sal. (véase pg. 47)

Objetivo, jerárquicamente, tan importante como el de mantener un aporte energético adecuado, y adaptado, a las necesidades derivadas de la preservación del trabajo químico, mecánico, osmótico, eléctrico y térmico, imprescindibles para una correcta homeostasis.

Desde un punto de vista estrictamente físico-químico, el organismo va a constituir "UNA GRAN DISOLUCION", cuya composición, cualitativa y cuantitativa, debe mantenerse inalterada, en aras de su eufisiologismo. La gran disolución orgánica, consta de un solvente universal, el agua, y de diversos solutos específicos: coloideos (proteínas), cristaloides (glucosa, urea...), electrolíticos (Na^+ , Cl^- , K^+ , CO_3H^- , Ca^{++} ...).

Como tal disolución electrolítica, la unidad orgánica seguirá las leyes físico-químicas que rigen las soluciones ionizadas (electrolíticas), a saber:

- Mantenimiento del equilibrio de masas, o balance de masas.
- Mantenimiento de la electroneutralidad, o balance eléctrico.
- Mantenimiento de la constancia del producto iónico del agua

$$[\text{H}].[\text{OH}] = 10^{-14}$$

3.4.1. EL AGUA

El agua, como solvente natural de la disolución orgánica, va a representar, aproximadamente, un 60% del peso corporal to-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tal (PCT), con unos márgenes fisiológicos comprendidos entre 45-70%.

No obstante, el agua corporal total (ACT) no se encuentra homogéneamente distribuida entre los distintos componentes de la unidad corporal; pues mientras en el esqueleto, partes blandas, componentes magros y vísceras la proporción de agua es elevada y constante ($\approx 73\%$), en el tejido graso, únicamente representaría un 20%. Lo cual podría explicar, que el ACT variase, para un mismo PCT, en proporción inversa a la cantidad de grasa presente en el individuo (estado nutricional, desarrollo muscular, sexo, edad...).

En base a la unidad anatomofisiológica orgánica, la célula, clásicamente el agua corporal total (ACT) se considera repartida en dos grandes compartimentos orgánicos: El espacio intracelular y el espacio extracelular. El compartimento intracelular, ocupado por el líquido intracelular (L.I.C.), representaría un volumen equivalente a un 40% del PCT, mientras que el líquido extracelular (L.E.C.) abarcaría el 20% restante. A su vez, el L.E.C. estaría repartido entre el espacio intersticial (15%), el espacio intravascular (4%) y los espacios transcelulares (1%). El espacio extracelular constituirá el conocido como Medio Interno (Claude Bernard, 1878), cuya composición -cualitativa y cuantitativa- debe ser mantenida entre márgenes muy poco variables, constancia del medio interno, merced a la actuación dinámica de múltiples mecanismos fisiológicos, englobados en el concepto de Homeostasis (Cannon).

Es preciso reseñar que, los compartimentos referidos no deben entendidos como estructuras estancas, estáticas, sino como fases diferentes, dinámicamente activas, deslindadas por unidades estructurales (membrana celular, pared capilar...), gradientes de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

concentración y mecanismos activos sofisticados (bomba de cationes, hipótesis de Darrow-Yannet, equilibrio de Gibbs-Donnan, ley de Starling-Danlis), que van a determinar las características físico-químicas específicas de cada uno de ellos.

Aun cuando las composiciones cuantitativas de los diferentes compartimentos corporales resulten dispares (véase Fig. II-69), se regirán, de modo estricto, por las leyes de las soluciones ionizadas (véase pg. 343). Para lo que se precisa el mantenimiento, entre márgenes muy restrictivos, de tres parámetros fisiológicos fundamentales: Volemia, Osmolaridad y pH. Intimamente correlacionados entre sí, pero regulados por mecanismos diferentes e independientes.

Como puede observarse en la Fig. II-69, en el líquido intracelular los cationes predominantes son el K^+ (141 mEq/lt) y el Mg^{++} (58 mEq/lt), mientras que los aniones serían PO_4^{--} (145 mE) y Proteínatos (46 mEq/lt). En contraposición, en el líquido extracelular el catión básico será el Na^+ (142 mEq/lt) y los aniones se repartirán entre Cl^- (110 mEq/lt) y CO_3H^- (28 mEq/lt).

La diferencia fundamental entre la composición del líquido intersticial y del intravascular, radica en la concentración de las proteínas, mucho más elevada en el plasma.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

COMPOSICION HIDROELECTROLITICA DEL ORGANISMO

<u>SOLVENTE</u>	<u>L.I.C</u>	<u>L.E.C.</u>	
		<u>L. Inters.</u>	<u>L. Intrav.</u>
H ₂ O	40%	15%	4%
<u>SOLUTOS</u>			
Na ⁺	10 mEq/l	140 mEq/l	142 mEq/l
K ⁺	141 "	5 "	5 "
Ca ⁺⁺	<1 "	5 "	5 "
Mg ⁺⁺	58 "	3 "	3 "
Cl ⁻	4 "	111 "	103 "
CO ₃ H ⁻	10 "	28 "	27 "
PO ₄ ⁻⁻	145 "	4 "	2 "
SO ₄ ⁻⁻	2 "	2 "	1 "
Proteínas	46 "	2 "	16 "
Ac. orgá.	3 "	6 "	6 "
Glucosa	20 mg. %	90 mg. %	90 mg. %
A.A.	200 " (?)	30 "	30 "
Lípidos	2-95 gr. %	0,5 gr. %	0,5 gr. %
pH	7	7,40	7,40

Fig. II-69.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

El agua representa el constituyente principal de la volemia or gánica, parámetro fisiológico básico (véase pg. 345) sujeto a mí nimas variaciones, aunque, paradójicamente, no va a ser el agua el elemento condicionante de la volemia, sino el catión sodio. Como dijera Achar, en frase metafórica, "... el agua sigue a la sal, como la sombra al cuerpo...".

Ante una disminución del ACT, con la consiguiente hipertonia del L.E.C., se producirá una estimulación de receptores volumétricos (véase pgs. 89 y 172) y un transfugismo de H_2O desde el espacio intracelular al extracelular, cuyo resultado, entre varios, será un aumento de la secreción de aldosterona, con retención del ión Na^+ y, por lo tanto de agua (142 mEq. de sodio retienen consigo 1000 c.c. de agua), en clara tendencia a la invariabilidad de la volemia.

No obstante, el agua, dado su carácter de solvente universal, resultará el elemento hidroelectrolítico más movilizable entre los diversos compartimentos orgánicos, condición que la convierte (hipótesis de Darrow-Yannet) en "pieza clave" para el control de la osmolaridad (parámetro biológico esencial) de los fluidos corporales, cuya inalterabilidad reviste mayor importancia jerárquica que la volemia y el pH.

En condiciones de normalidad, la cuantía exacta del ACT es con servada gracias a un equilibrio dinámico entre aportes y pérdidas, con el resultado de un balance, cotidianamente, nulo(=0). Un ajuste preciso entre ingresos (bebidas, alimentos, producción de agua endógena a partir de los mismos) y pérdidas (orina, heces, perspiración insensible, respiración) permite la constancia en el volumen del agua corporal total (ACT).

Ante hipotéticas alteraciones del equilibrio aportes-pérdidas, el organismo dispone de dos mecanismos reguladores del metabolis

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

mo hídrico: La sensación de sed, que incrementaría la ingesta, y la secreción hipotalámica de hormona antidiurética (ADH), que minimizaría sus pérdidas renales (véase pg. 90).

En la Fig. II-70, se esquematiza la distribución orgánica del agua.

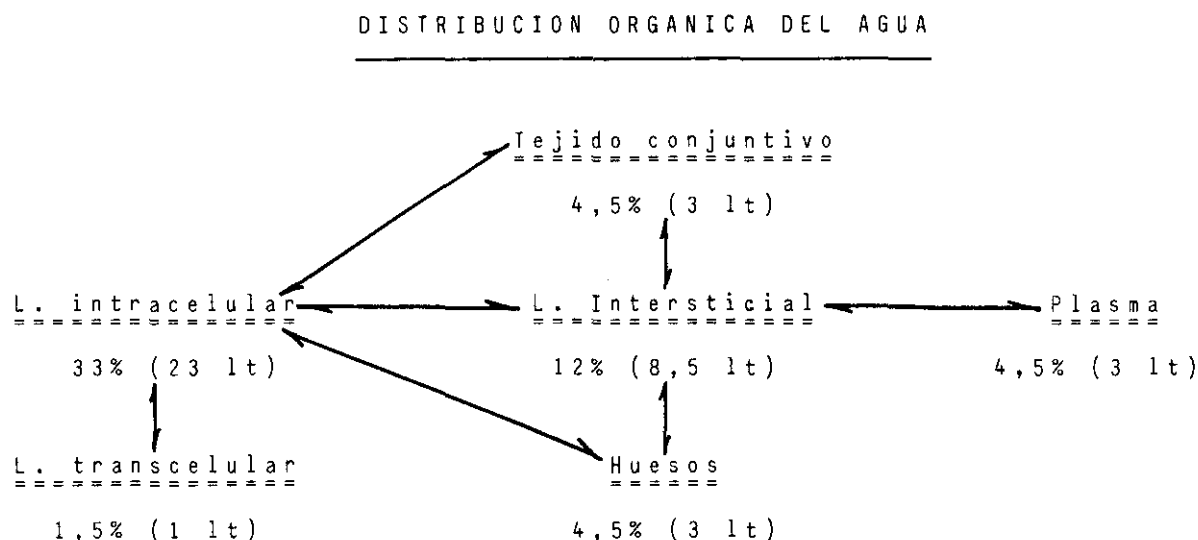


Fig. II-70.

En el transcurso de la agresión quirúrgica, no solamente se producirá una anulación de la ingesta acuosa (ayuno preoperatorio de alimentos sólidos y líquidos, con pérdida de la producción de agua endógena 0,6 c.c./1 gr. glucosa) sino también una disminución de la volemia, de variada etiología (hemorragia, sudoración, plasmorragia...), que originarán situaciones altamente estimuladoras de la secreción hipotalámica de ADH (Cline 1953

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

^{100...}, Eisen 1954^{176...}, Friedberg 1960^{227...}, Morán 1967^{458...}), en estrecha correlación con el grado de intensidad agresiva (Wu 1982)^{700...}. (véase pgs. 89 y 90)

Durante la agresión quirúrgica, la secreción de ADH se va a caracterizar por "un estado de secreción inapropiada, sin mecanismo de autoregulación"; de modo que, la persistencia de la estimulación hipotalámica, provocada por los estímulos transmitidos vía del sistema aferente nociceptivo, mantendría una excreción continuada de ADH, con unos dinteles de hasta 146 μ U frente a los 0,6 μ U de los estados eufisiológicos (véase pg. 90), lo que necesariamente implicará una marcada retención acuosa y la subsiguiente oliguria.

Al incremento del agua corporal total (ACT) se unirán alteraciones de su distribución entre los diversos compartimentos orgánicos (véase Fig. II-70). Shires (1961)^{617...} puso de manifiesto una disminución del L.E.C. funcional, al quedar parte de su volumen "secuestrado" en espacios no funcionales (transcelulares, terceros espacios...). Estudios posteriores de Knott (1967)^{360...} y Kragelung (1970)^{364...}, no sólo confirmaron tal observación sino que aportaron el dato de un L.E.C. total aumentado. Según Hoye (1966)^{312...}, y basándose en la ley de Starling-Danlis sobre la distribución del agua entre el líquido intersticial y el espacio intravascular, esta variación del volumen L.E.C. podría ser debida a una alteración en el movimiento de coloides entre el compartimento intersticial y el intravascular, con el subsecuente descenso del volumen plasmático. Mediante la utilización de isótopos radiactivos, Middleton (1969)^{445...} y Luttwak (1971)^{401...} demostraron fehacientemente el incremento volumétrico del L.E.C., así como la existencia de "un edema intersticial parásito", con hidratación del tejido conjuntivo y presencia "real" de los espa-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cios transcelulares, lo que implicaba una retención, simultánea de agua y sodio, mediada por la ADH y aldosterona, respectivamente.

A consecuencia de la retención hidrosalina, el volumen de orina va a permanecer disminuido (oliguria) durante las primeras 48 horas postoperatorias (25-600 c.c./día), siendo la diuresis media similar al de los más pequeños volúmenes obtenidos en adultos normales con buena función renal (Gamble 1958)^{231..}. Analíticamente, la osmolaridad de la orina aumenta, casi inmediatamente, después de la intervención quirúrgica, sobre todo al limitar la aportación acuosa a los pacientes, permaneciendo elevada durante un periodo de 7-10 días. Esta hiperosmolaridad urinaria se debería a una reabsorción acuosa, a nivel del túbulo distal, con neta disminución de la natriuria y aumento de la excreción de ciertos compuestos (K^+ , PO_4^{--} , urea...).

El riñón será por tanto, el órgano efector responsable de alcanzar la segunda finalidad fundamental de la respuesta metabólica, es decir, la conservación de agua y sal. Que ha de cumplirla cuando, a su vez, sufre las consecuencias de la intervención quirúrgica (véase pg. 273). La víscera renal ha de forzar su fisiologismo en adversas condiciones, lo que justificaría la presentación de graves complicaciones renales durante el periodo postoperatorio (Lindsay 1965)^{389..}.

* En el contexto de las alteraciones endocrinológicas inherentes a la respuesta endocrinometabólica orgánica, frente a la agresión, se va a producir una situación fisiopatológica excepcional, exclusiva del acto quirúrgico, la coexistencia de una hipersecreción hormonal, tanto de ADH como de aldosterona. Con la presentación de un cuadro clínico-analítico singular, imbrica-

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ción de dos entidades médicas perfectamente definidas: El síndrome de Schwartz-Bartter (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética) y el síndrome de hiperaldosteronismo secundario. El primero de los cuales, justificaría la hiponatremia, la disminución de la presión osmótica plasmática y el aumento de la osmolaridad urinaria. Mientras que la hipopotasemia, la hiperpotasuria y la alcalosis metabólica, constituirían signos atribuibles al segundo de ellos.

Fisiopatológicamente, la retención hídrico-salina originará un estado de hiperhidratación orgánica, en un claro intento de mantener la inalterabilidad de la volemia, parámetro biológico fundamental (véase pg. 345). La existencia de un L.E.C. levemente hipotónico (mayor retención de agua que de ión Na^+), producirá, según la hipótesis de Darrow-Yannet, una penetración de agua al L.I.C, con discreta hiperhidratación del mismo, en aras de la constancia de la osmolaridad del L.E.C., otro de los parámetros biológicos esenciales (véase pg. 345). La concomitante disminución de la presión oncótica del plasma, por decremento de los niveles de albúmina (véase pg. 321), permitirá el paso de agua y electrolitos desde el espacio intravascular al intersticial (ley de Starling-Danlis), con deshidratación del primero (hipotensión) e hiperhidratación del segundo (edema, terceros espacios...). En resumen, hiperhidratación intracelular discreta (apatía, somnolencia, indiferencia...), hiperhidratación intersticial (edemas parásitos, terceros espacios...) y deshidratación intravascular (hipotensión, mala perfusión visceral...). Eventos patológicos observables per y postoperatoriamente.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.4.2. EL SODIO

El sodio, principal catión extracelular (véase Fig.II-69), desempeña un papel fundamental en la regulación del agua corporal total (ACT), al depender de la natremia - en más de un 80% - la presión osmótica eficaz del L.E.C., base de los intercambios acuosos entre los compartimentos intra y extracelular (hipótesis de Darrow-Yannet).

El sodio orgánico total se estima en unos 80 mEq/Kg peso corporal, es decir, aproximadamente 5.600 mEq en un hombre sano de 70 Kgs. de peso. Deslindándose netamente entre: Sodio intercambiable, o biológicamente activo (3000 mEq), y sodio no intercambiable, o movilizable en circunstancias especiales (2600 mEq). En la tabla II-30 se especifica cada una de las fracciones del sodio corporal.

<u>SODIO CORPORAL TOTAL</u>			
5.600 mEq	<u>INTERCAMBIABLE</u> (3000 mEq)	L.E.C.	2200 mEq (140 mEq/l)
		L.I.C.	300 mEq (20 mEq/l)
		Hueso	500 mEq
	<u>NO INTERCAMBIABLE</u> (2600 mEq)	Hueso	2600 mEq

Tabla II-30. (Varón adulto de 70 Kgs. de peso corporal)

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Como puede apreciarse en la Tabla II-30, aproximadamente el 37,5% del sodio corporal total se encuentra depositado en el tejido óseo (3100 mEq), distinguiéndose una fracción intercambiable, activa biológicamente (500 mEq), y una fracción no intercambiable (2600 mEq), aunque puede ser puesta en "circulación activa" bajo circunstancias especiales. Esta fracción inmóvil, parece estar localizada en las estructuras cristalinas del hueso, probablemente depositada durante el periodo de crecimiento, y , al parecer, no desempeñaría papel activo alguno.

En condiciones de normalidad, la ingesta de este catión (Na^+) se realiza exclusivamente por vía oral con la alimentación, variando según las apetencias personales y el tipo de dieta entre 100-200 mEq/día, ingiriéndose la mayor parte en forma de sal común (1 gr. de ClNa ... 17 mEq de Na^+). Tan sólo un 5% del sodio ingerido es el eliminado por el aparato digestivo o por la piel: En el tracto digestivo, se realiza una auténtica circulación gastrointestinal del binomio agua-sodio, de forma que, diariamente, se segregan unos 8000 c.c. de agua y 1000 mEq de sodio (1/3 del sodio total intercambiable), no obstante, en las heces solamente aparecen unos 100 c.c. de agua y 5-10 mEq/lt de Na^+ al día. Las pérdidas natrémicas por piel son poco importantes, adquiriendo cierto relieve la pérdida por el sudor, en soluciones hipotónicas de sodio del orden de 15-50 mEq/lt, aun cuando esta excreta orgánica no represente un mecanismo básico de regulación hídroelectrolítica; su funcionalidad radicarà en los procesos termoreguladores, de ahí la eliminación de mayores cantidades de agua que de sodio (hipotonicidad). El 95% de la eliminación del sodio ingerido se hará a través de los riñones, siempre que la cantidad de sodio corporal total no se encuentre menguada. Por el glomérulo se filtran a diario alrededor de 25000 mEq de Na^+

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

reabsorbiéndose un 85% en el túbulo proximal (mecanismos activos y pasivos), otro 10% en la rama ascendente del asa de Henle y, el 5% restante, a nivel del túbulo distal, en intercambio con el K^+ o el H^+ (reacción controlada por la aldosterona, la hormona natriurética hipotalámica e incluso por la hormona atrial, de reciente descubrimiento). Será a este último nivel donde se realizará el ajuste preciso y definitivo, entre aportes y pérdidas salinas, con la finalidad de mantener constante la cantidad total de sodio intercambiable.

Desafortunadamente, la naturaleza no ha dotado al hombre de un mecanismo cenestésico, comparable a la sed, que le advierta sobre la necesidad de ingerir sodio. A cambio, el organismo dispone de mecanismos extraordinarios, en finura y eficacia, capaces de disminuir su eliminación por las vías excretoras naturales, en especial por el riñón. Cuando el balance negativo de Na^+ llega a ser de 75 mEq/lt, equivalente a 500 c.c. de L.E.C., el riñón es capaz de conseguir una concentración de sodio en orina de 0 mEq/lt. Esta férrea regulación renal es llevada a efecto por intermedio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (véase pg. 174).

En la Fig. II-71 se representa la distribución orgánica del sodio entre los diversos compartimentos corporales.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

DISTRIBUCION ORGANICA DEL SODIO

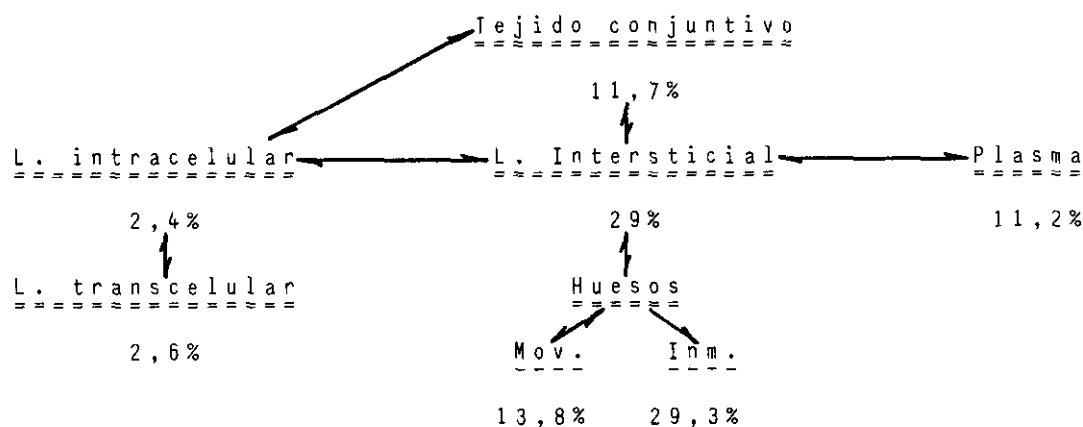


Fig. II-71.

En el transcurso de la intervención quirúrgica, y durante el periodo postoperatorio, se va a producir una situación de hiperaldosteronismo secundario (véase pgs. 168-169), constatada y demostrada por una pléyade de autores (Pearson 1949^{512...}, Elkin-ton 1950^{178...}, Moore 1952^{455...}, Mach 1954^{406...}, Llauradó 1955⁴⁰³, Hayes 1959^{290...}, Hume 1962^{316...}, Zimmermann 1965^{713...}, Naruse 1971^{471...}, Robertson 1972^{553...}, Scherpereel 1979^{593...}...).

En la 1ª fase de la reacción orgánica ("ebb face"), se produce una intensa disminución en la excreción urinaria de sodio, descendiendo desde los 100 mEq/lt fisiológicos hasta cifras de 25 mEq/lt, e incluso menos (Wilkinson 1969)^{687...}, con inversión del cociente Na^+/K^+ en orina (Fig. II-72). Esta retención sódica se inicia precozmente, alcanzando su punto máximo hacia las 36 horas de la intervención; haciéndose presente, incluso, indepen-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dientemente de la cantidad de Na administrada al paciente.

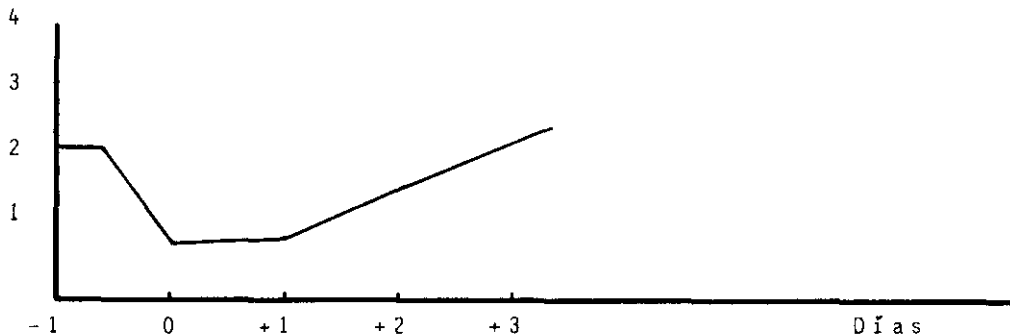


Fig. II-72. Cociente urinario Na/K y agresión quirúrgica

El decremento de la natriuria se acompaña de un aumento en la cantidad de sodio corporal total pero con una disminución de los dinteles natrémicos. Planteándose el interrogante, ante tan paradójica situación, de ... ¿ dónde se encuentra el sodio en exceso ?...

En 1959, Moore^{456...}, sugirió que el rematente del ión Na^+ se almacenaría, en forma no intercambiable, a nivel óseo. Sin embargo, Casey^{95...} estudiando el contenido sódico en las costillas, tras toracotomías, no pudo demostrar un incremento valorable del catión. Mediante la punción-biopsia percutánea de las masas musculares, Bergström (1981)^{43...} demostró un aumento del sodio y agua a nivel de los músculos estriados, secundario al acto quirúrgico.

Muy probablemente, la disminución de la natremia sea debida, en principio, a una hemodilución (hiperhidratación) y, en etapas ulteriores, al transfugismo del catión hacia compartimentos orgánicos estancos (líquido intersticial, espacios transcelulares), en donde sería excluido de los activos procesos que rigen el equilibrio hidroelectrolítico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Transcurrida la primera semana postagresión, se va aumentando, de modo paulatino, la excreción urinaria de sodio, pudiendo alcanzarse los valores preoperatorios al finalizar la segunda semana.

En consecuencia, a raíz de la intervención quirúrgica, se producirá una alteración del metabolismo sódico caracterizada por: Disminución en la intensidad de eliminación del ión Na^+ por orina, incapacidad para la eliminación del CO_3HNa por la misma vía excretora (con tendencia a la acidificación urinaria), decremento de las concentraciones de sodio en sudor y saliva, e incluso, existen datos que hacen presuponer una mayor absorción del catión a nivel del ileon terminal (mecanismo adicional de retención salina?).

* Una de las finalidades básicas de la respuesta neuroendocrina orgánica frente a la agresión, será el mantenimiento constante del volumen extracelular, y por ende de la volemia intravascular (véase pgs. 343 y 345). Pero, el mantenimiento de una presión osmótica estricta, isotonicidad de los fluidos corporales, constituirá un parámetro biológico de importancia capital (véase pg. 345), jerárquicamente superior a la volemia y el pH.

Ante un estado de hiperhidratación (véase pg. 351), insoslayablemente, deberá retenerse sodio (principal responsable de la osmolaridad-véase pg. 352-) para el mantenimiento de la isotonicidad, pues en caso contrario, se produciría una hiperhidratación intracelular (intoxicación acuosa) incompatible con la vida. De ahí la retención coetánea hidro-salina presente en la agresión traumática, de forma que el sodio total intercambiable (biológicamente activo) "establecerá el volumen total del líquido extracelular", acumulable en diversos compartimentos corporales, en

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

base a los diversos principios fisiológicos que rigen el equilibrio hidroelectrolítico (véase pg. 345), tales como el espacio intersticial (edema intersticial parásito) y el transcelular (espacios terciarios).

De forma que, el compartimento intersticial va a constituir el elemento amortiguador esencial, homeostático por excelencia, ya que de una parte regulará la presión osmótica intracelular (hipótesis de Darrow-Yannet) y por otra, controlará la volemia del espacio intravascular (ley de Starling-Danlis, equilibrio de Gibbs Donnan).

El mantenimiento de los dos parámetros biológicos fundamentales, osmolaridad y volemia, implicará necesariamente una variación, cuantitativo-cualitativa, del soluto electrolítico orgánico, habida cuenta de las leyes físico-químicas que rigen las disoluciones hidroelectrolíticas (véase pg. 343).

3.4.3. EL POTASIO

El potasio constituye el principal catión intracelular (véase Fig. II-69), desarrollando una doble función fisiológica: Como elemento estructural, o estático, contribuye al armazón arquitectónico de la membrana celular. Como elemento funcional, o dinámico, manteniendo las propiedades bioeléctricas de las membranas celulares, y participando en el equilibrio ácido-base.

La cantidad total de potasio contenido en el organismo de un hombre adulto normal, potasio corporal total, se estima en unos 47 mEq/Kg peso corporal, mientras que en la mujer, se considera como cifra media la de 40 mEq/Kg peso corporal; diferencia achacable al dispar contenido potásico de los tejidos corporales

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

siendo el tejido muscular estriado, cuyo desarrollo es menor en la hembra, el más rico en este electrolito.

De un total, aproximado, de 3200 mEq de ión K^+ intercambiable, el 98% se localiza en el espacio intracelular (400 mEq formando parte de la estructura ósea), a cuyo nivel alcanza concentraciones medias de 115-130 mEq/lit; el 2% restante, se encuentra en el espacio extracelular, en concentraciones que oscilan entre 4,2-5 mEq/lit. (Fig. II-73)

DISTRIBUCION ORGANICA DEL POTASIO

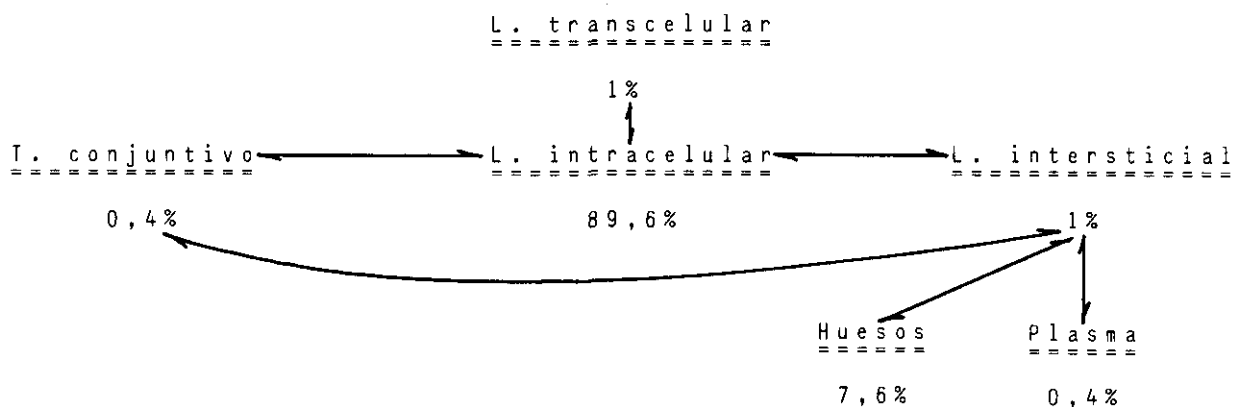


Fig. II-73.

Resulta evidente la notable diferencia entre el contenido, total y relativo, del catión potásico a cada lado de la membrana celular. En la actualidad, se acepta que tal gradiente es la resultante de una serie de fuerzas que actuarían a nivel de esta

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

estructura celular: Fuerzas originadas por la distinta composición química. Fuerzas originadas por la diferencia de cargas iónicas (eléctricas). Diferencia de permeabilidad de la membrana, según los iones. Existencia de un mecanismo de transporte activo... Que podrían ser compendiadas en un triple mecanismo activo: a) Un transportador enzimático. b) La presencia de ATP. c) Un gradiente eléctrico.

La electroneutralidad celular, balance eléctrico, se mantendrá merced al intercambio de iones K^+ o H^+ por el ión Na^+ , de forma que, por cada tres iones K^+ introducidos en la célula, emergerán de la misma dos iones Na^+ y un ión H^+ . Bomba de potasio idéntica a la del sodio.

En el mecanismo anteriormente esbozado, radicaría el papel fisiológico fundamental del potasio en relación con la excitabilidad neuromuscular y la contracción muscular, implicándole directamente con la fisiología cardiaca, la musculatura esquelética y el sistema nervioso. El K^+ constituye un ión fundamental para la conducción de estímulos eléctricos a lo largo de la fibra muscular, gracias a una diferencia de potencial (90 mV) entre la parte interna (negativa) y la parte externa (positiva) de la membrana celular. La cual, por tanto, está polarizada debido a la diferente concentración del catión potasio a cada lado de la membrana: 150 mEq/lt en el espacio intracelular, frente a 4 mEq/lt en el compartimento extracelular. Recogida por Nernst en forma de ecuación:

$$\text{Diferencia de potencial} = 61 \times \lg \frac{(K_i^+)}{(K_e^+)}$$

Cuando el metabolismo celular cesa, el potasio sale de las células, penetrando sodio (balances de masas y eléctricos), igual-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lándose las concentraciones de ambos cationes a cada lado de la membrana, desapareciendo el potencial de membrana, lo que supone la muerte química de la célula.

A diario se ingieren con los alimentos, dependiendo del tipo de dieta, un promedio de 50-150 mEq de potasio. El 90% de este aporte cotidiano se elimina por la orina (40-75 mEq/24h), un 9% por las heces (10 mEq/24h) y el 1% restante por el sudor.

La regulación del balance kaliémico se efectúa a nivel de la vía excretora renal. La totalidad del ión K^+ filtrado por el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal, siendo excretado ulteriormente a nivel de los túbulos distales, de acuerdo con las necesidades orgánicas. Esta excreción activa se efectúa por intercambio con iones sódicos, y en competencia con hidrogeniones. Excreción competitiva fomentada por la presencia de esteroides suprarrenales, en especial la aldosterona (véase pg. 354), constituyendo la kaliemia uno de los estímulos más importantes para las oscilaciones de la secreción aldosterónica (véase pg. 176). Cuando los aportes de potasio disminuyen, e incluso son nulos, el organismo sólo es capaz de reducir su eliminación renal dentro de ciertos límites (10-15 mEq/día), no consiguiendo alcanzar cotas nulas (0 mEq/día) como acontece con el ión sodio.

Ya a las primeras 24 horas después de la agresión quirúrgica, se eleva la eliminación del ión K^+ por la orina, pasando rápidamente de cifras kaliúricas de 50 mEq/día a 80-120 mEq/día. Esta pérdida de potasio resulta máxima durante los primeros 3 ó 4 días (fase de agresión), pudiendo alcanzar cotas acumulativas de 300-400 mEq/día, en función del grado de lisis celular. Pasada la fase de agresión, el potasio comienza a reintroducirse en el espacio intracelular, haciendo positivo su balance metabólico, al tiempo que se produce una intensa diuresis natrémica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

* Las alteraciones del metabolismo potásico, inherentes a la intervención quirúrgica, podrían ser explicadas, fisiopatológicamente, en base a cuatro factores concurrentes en tan singular circunstancia: a) Aumento de las hormonas corticosuprarrenales. b) Incremento del aporte sódico al túbulo distal. c) Estado de hiperkaliemia. d) Alteraciones del equilibrio ácido-base.

a) Los glucocorticoides elevan la excreción renal de K^+ de una forma indirecta, incrementando la liberación de potasio intracelular, a consecuencia del catabolismo que fomentan. Los mineralocorticoides, especialmente la aldosterona - la desoxicorticosterona - la 18-OH-desoxicorticosterona, activan la excreción del catión K^+ a nivel del túbulo distal (no habiéndose demostrado acción alguna sobre el túbulo proximal o el asa de Henle). Por otro lado, los mineralocorticoides tienen un efecto antinatriurético importante, habiéndose unido la acción de la aldosterona a un efecto sobre el mayor intercambio $Na^+ - H^+$ a nivel del túbulo distal. Ha sido sugerido que, el mecanismo de actuación de los mineralocorticoides sobre el túbulo distal, consistiría en elevar la permeabilidad del ión K^+ a nivel de la pared luminal de la célula tubular, así como la concentración intracelular del K^+ . En el túbulo colector, los mineralocorticoides parece ser que aumentan el potencial electronegativo de la luz tubular, por lo que favorecerían la salida de potasio.

b) Aunque se sabe de la no existencia de una relación directa de intercambio (1/1) entre los iones Na^+ y K^+ a nivel del túbulo distal, la cuantía del ión sódico mantiene una cierta influencia en dicho intercambio, en base a dual mecanismo: Por su acción sobre la diferencia de potencial transtubular. Porque en los estafecitarios en sodio, al disminuir el flujo tubular, se reduce

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la excreción de potasio. En los estados de expansión de volumen extracelular, en los que, además del incremento de la excreción de Na^+ , existe un aumento de la del ión K^+ , el mecanismo responsable de este último debe relacionarse con un mayor flujo del líquido tubular a nivel distal y con el aumento en la diferencia del potencial transtubular (causado por una mayor llegada de sodio).

c) Cuando se administra una sobrecarga de potasio, a animales de experimentación, se produce un incremento en la excreción de este catión a nivel del túbulo contorneado distal, apenas variando en el túbulo colector. La reabsorción de K^+ , en túbulo contorneado proximal y asa de Henle, no difiere de la de los animales sometidos a dieta normal. El aumento de la secreción tubular de potasio, sería debida a una hiperpolarización de la membrana celular, que favorecería la entrada pasiva de ión K^+ en la luz tubular.

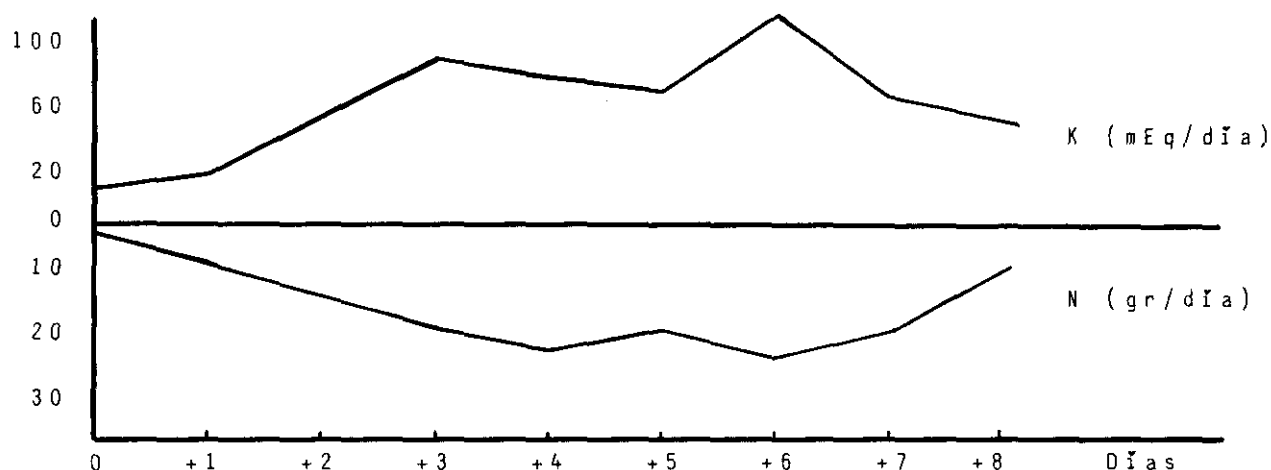
d) Es conocido que, en casos de acidosis agudas (respiratoria o metabólica), el riñón elimina menor cantidad de K^+ ; mientras que en casos de alcalosis, la kaliuria se eleva. De modo complementario, la administración de potasio reduce la eliminación de hidrogeniones; mientras que la restricción potásica, favorece la excreción de radicales ácidos.

Ante ambos hechos, exhaustivamente comprobados, parecería lógico considerar que los cationes H^+ y K^+ tuviesen un mecanismo común de excreción, de tipo competitivo, localizado en el túbulo distal. Eliminándose el catión (hidrogenión o potásico) presente en una mayor concentración. No obstante, mediante técnicas de micropunción del túbulo distal, se ha podido demostrar que, cambios bruscos del pH inducen variaciones paralelas, y en el mismo sentido, de las excreciones de H^+ y K^+ . Lo que invalidaría la hipótesis de una secreción mediada por "mecanismos de transporte

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

competitivo" entre ambos cationes. De todos los modos, la diferente concentración, a nivel de las células tubulares, de cada uno de ellos parece desempeñar un papel fisiológico en la cantidad total excretada.

Como demostrara Heller (1971)^{292..}, existe un comportamiento paralelo entre los balances de potasio y de nitrógeno. El riñón indemne no puede retener la globalidad del ión K^+ ofertado, debiendo eliminarlo, al igual que otros metabolitos nitrogenados provenientes del compartimento intracelular. Un balance negativo de potasio, siempre indica un balance nitrogenado negativo.



Eliminaciones urinarias de K y N en la agresión quirúrgica

Pero el balance negativo de potasio, detectable durante la agresión quirúrgica, no solamente es debido a un incremento de sus pérdidas renales, sino que existen una serie de factores concomitantes de trascendental importancia: La disminución de sus aportes (ayuno pre y postoperatorio), pérdidas gastrointestinales (aspiración endodigestiva, vómitos, enterostomías...), redistribución del ión K^+ intra y extracelular (disinsulinemia).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Por ende, dada su condición de catión eminentemente intracelular, resulta evidente, que las concentraciones plasmáticas (extracelulares) de potasio constituyente un indicador poco fiable del contenido corporal total de este catión. De forma que, una cifra de kaliemia deberá ser valorada con mero carácter orientativo.

3.4.4. EL CALCIO

El calcio, catión divalente, constituye el quinto elemento inorgánico más frecuente del organismo humano y el componente más importante del esqueleto. Su significado fisiológico, puede ser considerado dualmente: Como constituyente clave de las estructuras sustentatorias y como elemento imprescindible para que acontezcan una serie de funciones celulares.

El ión Ca^{++} representa entre el 1,5-2% del peso corporal total (20-25 gr/Kg de tejido libre de grasa), es decir, aproximadamente 1.400 grs. de calcio en un individuo adulto sano; de los que, un 99% se ubicaría en las estructuras óseas, y el 1% restante en las partes blandas.

En el espacio intracelular, la concentración de calcio es muy baja (véase Fig. II-69), del orden de 10^{-6} a 10^{-7} moles, y la mayor parte del mismo localizada en las mitocondrias, aunque también en el retículo endoplásmico, citosol y membrana celular; otra fracción se encontraría unida a los ácidos nucleicos, ácidos orgánicos y proteínas.

A nivel óseo, el calcio está presente bajo la conformación de pequeños cristales de hidroxapatita, y en forma amorfa cristalina combinado con fosfatos. El llamado "pool" óseo fácilmente in-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tercambiable, indicaría la fracción de calcio óseo que se encuentra en equilibrio con el del plasma; estimándose la fracción cálcica de recambio rápido en 20.000 mgrs. y la fracción de recambio lento en 300 mgrs. (total de mineral óseo intercambiable del orden de 400.000 mgrs.). En contraposición, a nivel óseo existiría un porcentaje de calcio no movilizable, o mineral óseo estable, del orden de 1.000.000 mgrs., producto del mecanismo constante de acreción (300 mgrs.) y reabsorción (300 mgrs.). Por lo que, el calcio intercambiable vendría a representar un 0,4% del contenido cálcico óseo total.

En el líquido extracelular, el calcio se presenta en forma ionizada (fracción ionizada) y en forma combinada con diversos aniones, tales como citrato-fosfato-carbonato, conocida como fracción compleja. A nivel plasmático, subcompartimento extracelular, además de las mencionadas fracciones cálcicas, el Ca^{++} se encuentra unido -en cuantía importante- a diversas proteínas (80% a la albúmina y 20% a las globulinas), constituyendo el conocido como "calcio no difusible", en oposición a las fracciones iónica y compleja, que constituyen "el calcio difusible", ambos a nivel glomerular.

FRACCIONES DEL CALCIO SERICO

<u>Calcemia total</u>	8,5-10,5 mg%
Calcio iónico	48%
Calcio proteico	46%
Complejos cálcicos	3%
Calcio inidentificado	3%

De las diversas fracciones del calcio, la biológica y fisiológicamente activa sería el "calcio ionizado", única sometida a

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

control homeostático, y que se hallaría en equilibrio dinámico con el resto de las fracciones.

En la Fig. II-74 se esquematiza la distribución corporal de las diversas fracciones del calcio.

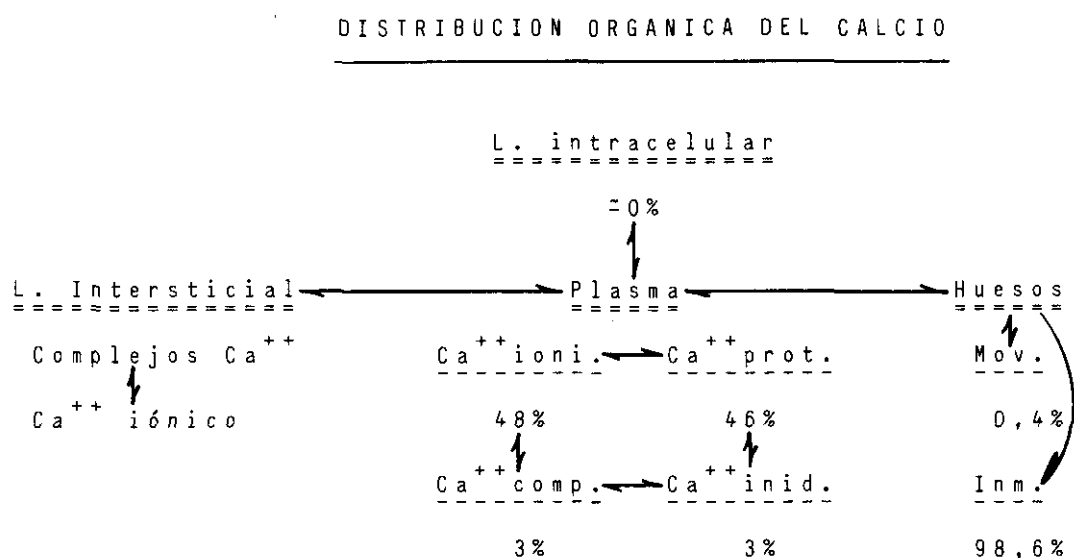


Fig. II-74.

En forma ionizada, el calcio desempeñará multitud de funciones fisiológicas, coparticipando en: La transmisión del impulso nervioso, en la contractilidad muscular, en el control de la permeabilidad de las membranas celulares (para diferentes iones y moléculas), en la liberación de neurotransmisores a nivel de la unión sináptica, en la regulación de la secreción de varias hormonas (PTH, calcitonina, vasopresina, diversas hormonas hipofisarias, insulina...), en la liberación de enzimas celulares (amila

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

sa parotídea), en la secreción de proteínas por los leucocitos, en la activación de determinados enzimas intracelulares (deshidrogenasa isocítrica, fosforilasa b quinasa, fosfofructocinasa), en el control de la acción hormonal sobre sus tejidos efectores, en la motilidad celular y en la coagulación de la sangre.

El papel del calcio iónico en las funciones celulares y procesos biológicos, le sitúa como uno de los mayores reguladores celulares, relacionándose, por su metabolismo y funcionalidad, con los denominados primer mensajero (hormonas) y segundo mensajero (AMP-c), constituyendo junto a ellos la terna de los mensajeros celulares.

Estudios recientes, sugieren que los diferentes efectos biológicos del calcio son mediados por clases homólogas de proteínas, las cuales ligan el catión divalente y le sirven como receptores del mismo: Receptores primarios del calcio. Estas proteínas interactúan reversiblemente con el Ca^{++} formando complejos proteína-calcio, cuya actividad resulta regulada por el flujo celular del calcio. De esta manera, el calcio iónico no es "per se" la forma activada, pues precisa unirse a la proteína receptora para dar origen al complejo activo (calmodulina, troponina, parvalbúmina, proteína ligadora de la vitamina D, proteína ligadora de la vitamina K, aequorin, espasmina, S-100, calsequestrina). Las investigaciones actuales sobre las proteínas que ligan el Ca^{++} comienzan a esclarecer el mecanismo íntimo de acción de este catión a nivel molecular.

La dieta cotidiana aporta suficiente cantidad de calcio como para cubrir sus requerimientos diarios (0,5-1 gr/día). A este aporte exógeno (calcio exógeno) se añade como susceptible de absorción el llamado calcio endógeno, procedente de las secreciones digestivas (saliva, secreción gástrica, jugo pancreático, bilis...). El conjunto de calcio exógeno y endógeno forman el cal-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cio disponible para la absorción, en cuya eficacia intervendrán: La dieta previa, la edad, la tasa de crecimiento, el contenido cálcico de la dieta, la presencia de vitamina D en la misma y el requerimiento corporal de calcio. Su absorción se realiza tanto por mecanismos de transporte activo (duodeno y yeyuno proximal) como por mecanismos pasivos, difusión pasiva simple o difusión facilitada, a nivel del ileon; con una cuantía global de 0,3-0,5 gr/día. Su grado de absorción es variable, oscilando entre 25-70% del ingerido, en relación inversamente proporcional a la cuantía del aporte dietético. El Ca^{++} que no es absorbido en el tubo intestinal, es eliminado por las heces (calcio fecal endógeno), por las que se pierden unos 0,35-1 gr/día.

La excreción por el riñón del ión Ca^{++} resulta de gran importancia para la regulación del calcio plasmático y es, al parecer, el sistema fundamental en las personas senectas. El glomérulo filtra diariamente entre 6-10 gr. de Ca^{++} difusible (fracciones iónica y compleja), siendo reabsorbido a nivel tubular el 95% del filtrado (65% en el túbulo proximal, 20% en el asa de Henle, 10% en el túbulo contorneado distal), bajo el control de diversas sustancias biológicas (parathormona, calcitonina, vitamina D). Su reabsorción tubular se encuentra en íntima relación con la del Na^+ , aunque no resulta indispensable la presencia de este último catión. La cantidad de calcio eliminado por orina se cifra en unos 0,15-0,30 gr/día, de los que sólo un 20-30% se halla en forma ionizada, encontrándose el resto unido a diferentes radicales aniónicos (sulfatos, fosfatos, citratos, glucuronatos).

Otras vías de eliminación del calcio serían el sudor (0,1-0,2 gramos al día) y la secreción láctea, que pueden llegar a ser de gran importancia en determinadas circunstancias.

El restante flujo de salida del calcio plasmático lo constitu-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

yen los huesos y las células de los órganos blandos, naturalmente, este calcio celular desempeña, de modo cuantitativo, un papel secundario frente al que se deposita en el hueso.

Del calcio absorbido en el tubo digestivo (0,3-0,5 gr/día) y que penetra en el espacio extracelular, una parte es secretada nuevamente a la luz intestinal (0,1-0,2 gr/día) (véase pg. 368), otra excretada por diversas vías de eliminación (orina, sudor, secreción láctea) y el resto, mediante acreción ósea (0,25-0,5 gramos día), pasa a formar parte de la materia mineral del hueso, en cuantía idéntica al calcio procedente de los procesos de reabsorción ósea, con un balance nulo.

Los procesos que regulan la homeostasis cálcica son de dos tipos fundamentales: Físicoquímicos y hormonales.

a) Los procesos fisicoquímicos son de efecto muy rápido, y acontecen básicamente en el hueso. La estructura ósea modula las variaciones del calcio extracelular aceptando o cediendo Ca^{++} , como si de una columna de intercambio iónico se tratara, merced al calcio intercambiable de su superficie. Este mecanismo, descrito por Mc Lean en 1958, es independiente de cualquier acción hormonal y responsable de mantener el calcio extracelular en los niveles que, habitualmente, se encuentran los hipoparatiroidismo sin tratamiento. Su capacidad de compensación se ve superada cuando la entrada neta de calcio, al espacio extracelular, es superior a cifras de 250-1000 mg/24 h.

b) Los mecanismos hormonales están constituidos por las denominadas hormonas calciotropas: Hormona paratiroidea, calcitonina y vitamina D. Actuando sobre el intestino (vit. D), riñón (PTH, CT, vit. D) y tejido óseo (vit. D, PTH, CT) son capaces de modular las entradas y salidas del calcio en el "pool" miscible extracelular, y controlar la homeostasis cálcica. Los mecanismos hormo-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nales son lentos y sus efectos tardan, incluso horas, en establecerse y, desde luego, un cierto tiempo en quedar totalmente estabilizados.

El control del metabolismo cálcico por parte de la vitamina D se realiza, eminentemente, a nivel intestinal, donde promueve su absorción. A nivel óseo, resulta evidente su efecto osteolítico (reabsorción de Ca^{++}) e inhibidor de la síntesis de colágeno. Sobre el riñón, parece tener un efecto indirecto a través de cambios en la parathormona (PTH), aunque es obvio que aumenta los niveles de calciuria (Pierides 1981)^{5,23,24}.

La hormona paratiroidea (PTH) actúa a nivel óseo, a través de las influencias que ejerce sobre sus células, inhibiendo a los osteoblastos y estimulando, de modo indirecto, a los osteoclastos. Lo que ocasionaría la liberación de las estructuras minerales del hueso facilitando la hipercalcemia, aunque en un principio se detecte una transitoria hipocalcemia. A nivel renal, incrementa la reabsorción de calcio (factor contribuyente a la hipercalcemia) y facilita la hidroxilación del 25-OH- D_3 (metabolito hepático de la vitamina D), dando lugar a la síntesis y producción del 1,25-(OH) $_2$ - D_3 que, a su vez, facilita la absorción intestinal de calcio.

La calcitonina (CT) a nivel óseo, impide la reabsorción de Ca por su efecto inhibidor de los osteoclastos, a la vez que estimula la formación y el desarrollo del cartílago de crecimiento, así como de la matriz ósea. A nivel renal presenta una acción calciúrica y fosfatúrica, contribuyentes al efecto hipocalcemiante que la hormona induce, y que puede ser causa de una elevación de la 1,25-(OH) $_2$ - D_3 . A nivel intestinal parece ser que inhibe la absorción del calcio, sin afectar a la del fósforo, y controla la hipercalcemia postprandial.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Las alteraciones de las diversas fracciones del calcio plasmático, en relación con la agresión quirúrgica, han sido objeto de estudio para diversos autores.

Hinhkle en 1971^{303..} y, posteriormente Rodríguez (1976)^{558.}, demostraron una significativa disminución peroperatoria del calcio sérico ionizado (ionized-S-calcium), que achacaron a una disminución de la P_{CO_2} (existencia de alcalosis respiratoria). Pues ya Kaplan, en 1971^{343.}, había demostrado en animales de experimentación que la alcalosis constituía un potente depresor del calcio sérico ionizado.

Hulth & Johnell (1979)^{314..} comprobaron que, tras intervenciones quirúrgicas traumatológicas efectuadas bajo anestesia general, se producía un descenso del calcio sérico total, pero al calcular el calcio sérico corregido (concentración de calcio con respecto a las proteínas plasmáticas) no detectaban variaciones del mismo; aunque no especificaba el método utilizado para tales determinaciones.

Solgaard (1983)^{629..} estudiando pacientes quirúrgicos, que no habían sido intervenidos del aparato locomotor, observó un decremento del calcio sérico corregido, utilizando la fórmula de Dent ($Ca \text{ ser. correg.} = Ca \text{ ser. tot.} + 1,1 \times (0,700 - \text{Albúmina sérica})$), mientras que el calcio iónico permanecía invariable a lo largo del postoperatorio. Aun cuando no realizó determinaciones peroperatorias, no descartó en absoluto una disminución peroperatoria del calcio sérico ionizado, como mecanismo fisiológico básico para estimular la secreción de PTH, que había encontrado elevada.

En la Fig. II-75 se representa gráficamente las variaciones postoperatorias, en término de porcentajes sobre los valores normales, de la PTH sérica, el calcio sérico ionizado, el calcio sérico total, el calcio sérico corregido y la albúmina sérica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

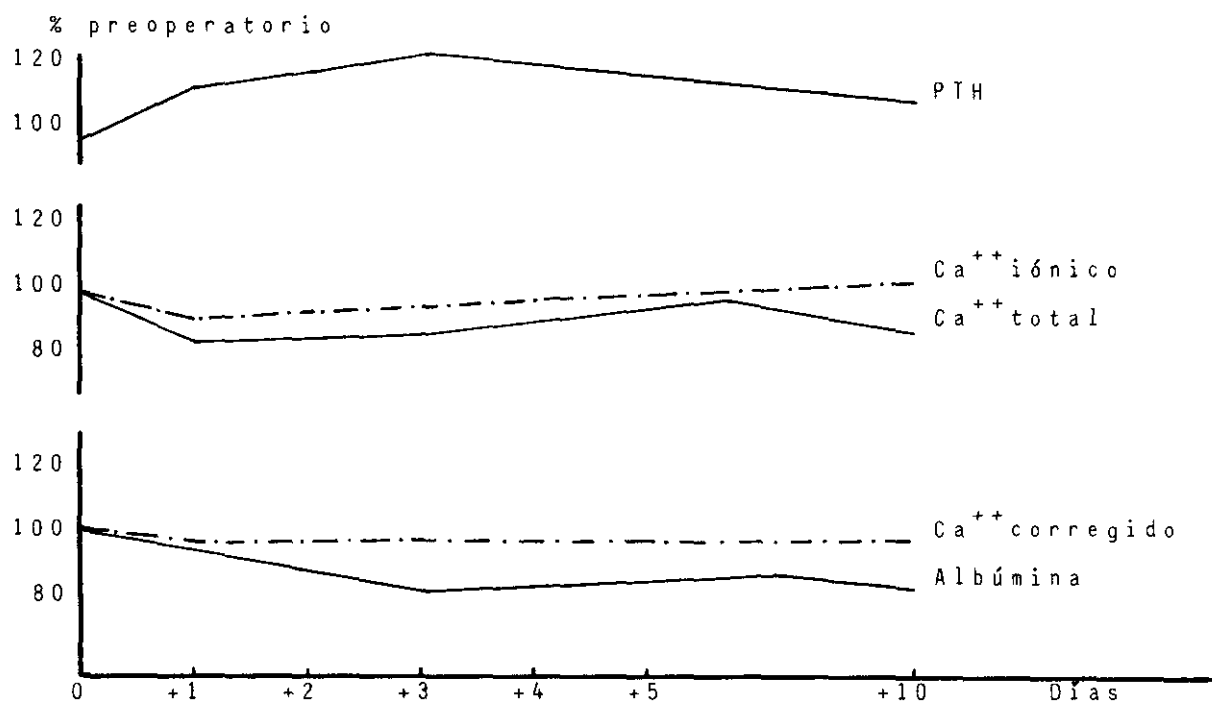


Fig. II-75. Niveles séricos de PTH-Ca-Alb. y agresión quirúrgica

* Durante la agresión quirúrgica se producirán una serie de circunstancias, de diversa índole, conducentes a una disminución del calcio plasmático:

- Aumento de las necesidades, por mayor consumo, del calcio iónico, o biológicamente activo: Impulsos nerviosos, coagulación sanguínea, metabolismo intracelular, acciones hormonales variadas sobre los órganos efectores, permeabilidad de las membranas celulares... (véase pg. 367).

- Hipoalbuminemia, por consumo de proteínas plasmáticas (véase pg. 321), con menor poder de captación y transporte del ión Ca^{++} .

- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, con una situación de hipomagnesemia.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- Alteraciones del equilibrio ácido-base, con alcalosis extracelular metabólica, subsecuente a la situación de hiperaldosteronismo secundario (véase pgs. 168-169), a la que podría su perponerse una alcalosis respiratoria.

Ante la demanda inminente e imperiosa de calcio ionizado, junto a alteraciones hidroelectrolíticas conducentes a hipocalcemia (mantenimiento del principio de electroneutralidad), las fracciones ionizada y proteica del calcio plasmático disminuirían, desbordando la capacidad homeostática del mecanismo de Mc Le an (véase pg. 370), originándose una hipocalcemia. Dicha hipocalcemia, por un lado inhibiría la secreción de calcitonina y de otra parte, estimularía intensamente la secreción de PTH (véase pgs. 126-127), activada complementariamente por los glucocorticoides y la hemodilución coexistentes, que fomentaría la reabsorción cálcica a nivel intestinal, renal y ósea. A la vez que activaría la síntesis renal del $1,25-(OH)_2-D_3$, reforzándose los procesos fisiológicos de reabsorción de calcio.

La coordinada actuación hormonal, podría compensar en cierto tiempo (véase pg. 370), el déficit de calcio iónico, objetivo primordial, y ulteriormente la deficiencia del calcio plasmático total. Siempre y cuando, los reservorios orgánicos de calcio se encontrasen con capacidades adecuadas, pues ante procesos patológicos concomitantes de los mismos (ayuno, fístulas digestivas, aspiraciones endodigestivas, osteoporosis...) podría comprometerse la homeostasis cálcica, abocándose en un estado de hipocalcemia permanente.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.4.5. EL MAGNESIO

El magnesio es el principal catión divalente intracelular (véase Fig. II-69), de un metabolismo similar al del potasio y al del calcio.

Se estima que el organismo humano contiene un total de 21-28 gramos de ión Mg^{++} (1750-2333 mEq), de los que un 65% se localiza en los huesos y el 35% restante repartido entre los músculos (22%) y los tejidos blandos (13%), tales como el hígado, cerebro, bazo y riñón.

A nivel óseo, donde se ubica un elevado porcentaje del magnesio orgánico (65%), se encuentra en forma de fosfato magnésico, desempeñando una función eminentemente estructural (estática), es decir no intercambiable, representando sus reservas del orden de 1225-1633 mEq.

A nivel de los diversos tejidos blandos, las mayores concentraciones radican en los espacios intracelulares, con cifras, a nivel nuclear de 45 mEq/lt y de 23 mEq/lt. en citoplasma, sobre todo en parénquimas nervioso, muscular y hepático.

En el líquido extracelular, donde radica el 1% del magnesio orgánico total, su concentración sería de 2 mEq/lt a nivel plasmático, hallándose distribuido en diversas fracciones: a) Magnesio ionizado (60%). b) Magnesio proteico, ligado predominantemente a la albúmina (25%). c) Magnesio complejo, combinado con bicarbonaato, fosfato, citrato... (15%).

El catión magnésico va a intervenir en variadas funciones biológicas, muchas de ellas no bien conocidas:

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- Interviene en la transmisión del impulso nervioso y la excitabilidad neuromuscular, estabilizando el potencial de acción transmembrana; en un efecto similar al del calcio.

El papel del Mg^{++} , en relación con otros iones, en la excitabilidad del músculo estriado respondería a la fórmula

$$\frac{Na^{+} \times K^{+} \times OH^{-}}{Ca^{++} \times Mg^{++} \times H^{+}}$$

Sin embargo, el sinergismo que calcio y magnesio muestran en la regulación del impulso a través de la fibra nerviosa, se mutaría en antagonismo a nivel de la placa sináptica, el Mg^{++} inhibiendo la liberación de acetilcolina (el Ca^{++} la estimula) a nivel de la placa motora terminal, con efectos similares sobre las sustancias adrenérgicas (noradrenalina y GABA cerebral) en las terminaciones de las fibras nerviosas. Lo que, según parece, ejecutaría a través de la inhibición del enzima ATP-asa, necesaria para aquella elaboración.

A nivel miocárdico, la ecuación de excitabilidad neuromuscular sería

$$\frac{Na^{+} \times Ca^{++} \times OH^{-}}{K^{+} \times Mg^{++} \times H^{+}}$$

Lo que justificaría que, la hipermagnesemia reduce la conducción aurículoventricular y, probablemente, la intraventricular.

- Inhibe la coagulación sanguínea, frenando la agregación-destrucción plaquetarias, estabilizando el fibrinógeno y activando la fibrinolisis.

- El magnesio resulta imprescindible para diversas reacciones celulares: Activación de la ATP-asa (fosforilización oxidativa). Sobre la fosfatasa alcalina e hidrolización del ortofosfato orgánico y pirofosfato. Inhibición de la formación de hidroxiapa

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tita "in vitro", al incrementar la solubilidad del calcio y fósforo en solución. Activación de ciertas vitaminas (complejo B, D y E). Activación de hexoquinasa, pirúvico-oxidasa cerebral, carboxilasas...

- Actuación a nivel del metabolismo intermediario de los principios inmediatos: Favoreciendo la fosforilización de la glucosa, en los procesos de glucólisis y glucogénesis. Facilitando la síntesis de grasas. Activando los aminoácidos y la síntesis proteica, así como la biosíntesis-degradación de los ácidos desoxiribolucleicos.

El magnesio ingresa en el organismo con la dieta alimenticia, evaluándose sus necesidades diarias en 125-225 mgrs., requerimientos que pueden elevarse en circunstancias especiales (crecimiento, embarazo, lactancia...). Aproximadamente, un 40% del Mg ingerido es absorbido a nivel intestinal (tercio medio ileal y colon) siendo el resto excretado por las heces (60%). Dicha absorción, parece responder a un mecanismo semejante al del calcio, siendo facilitada directamente por la vitamina D e, indirectamente, por la PTH (promoción de la síntesis de $1,25-(OH)_2-D_{2,3}$), no existiendo una dependencia absoluta entre la absorción de magnesio y la presencia de vitamina D.

Aun cuando existe una eliminación de Mg^{++} por el intestino, el sudor, la secreción láctea..., su cuantía resulta exigüa. La vía excretora principal de este catión divalente, la constituye el riñón, que depura en condiciones de normalidad un 33% del magnesio ingerido, erigiéndose en el máximo regulador del balance magnésico. De un promedio aproximado de 1800 mgr/día de magnesio difusible (75% del Mg total) filtrados por el glomérulo, sólo un 3-5% aparece en la orina (10-20 mEq/24h.), mientras que el remanente es reabsorbido activamente por los túbulos (60% pasivamen-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

te en el túbulo proximal y 30% de forma activa en el asa de Henle). En situaciones de depleción magnésica, el riñón sería capaz de eliminar unicamente 1 mEq/día (Schrier 1979)⁵⁹⁷.. La eliminación renal de Mg, va a encontrarse relacionada con: El estado de la función renal (retención del catión en la insuficiencia renal aumento en las diuresis osmóticas...). Con la eliminación urinaria de otros cationes (hipermagnesuria ante sobrecargas de sodio y/o de calcio, depleciones de fosfatos, dietas ricas en glúcidos) Factores hormonales (Su reabsorción intestinal resultaría favorecida por la PTH y la vitamina D, e inhibida por los corticoides, la T_4 , los citratos, PO_4^- , Ca^{++} . Su reabsorción tubular activada por la PTH e interferida por la aldosterona, la T_4 , catecolaminas, glucagón, hormona del crecimiento, la vitamina D. Su reabsorción ósea estimulada por la ACTH, la PTH, los corticoides, la acidosis).

La magnesemia, niveles plasmáticos de magnesio, resultaría de un equilibrio dinámico entre los aportes de Mg y las perdidas a través de las diversas vías excretoras; sólo en casos excepcionales, con marcada depleción magnésica, intervendrían los depósitos óseos de este catión. Como acontece con otros iones, los niveles plasmáticos de Mg, no constituirán un índice fiable de depleción, precisándose grandes deficit para que se decremente la magnesemia (y se exprese clínicamente).

En una revisión, llevada a cabo por Henzel en 1967²⁹⁸., sobre las alteraciones del magnesio durante el periodo postoperatorio, detectó datos contradictorios en los diversos estudios publicados, dando la impresión de que las variaciones de la magnesemia cursaban independientemente de las alteraciones de la magnesuria.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Walker (1968)^{679..} señaló un aumento de la excreción urinaria de magnesio entre el 2º y el 5º días del postoperatorio.

Sawyer (1970)^{587..} detectó, durante la fase postagresional, un descenso en sangre y orina de los dinteles magnésicos.

En el sentir de Balibrea (1975)^{29...}, la explicación fisiopatológica debería buscarse en la influencia del catabolismo celular, con liberación de Mg intracelular, y de algunas acciones hormonales; basándose en el descenso plasmático del Mg observado con la administración de ACTH (Blackard 1970)^{52...} y en los cuadros de hiperaldosteronismo secundario, que cursan con hipomagnesemia.

* La agresión quirúrgica va a llevar implícitos tres factores que pueden actuar negativamente sobre el equilibrio orgánico del magnesio:

- Disminución de los aportes: Situación de ayunos pre-postoperatorios. Posibles alteraciones de la absorción intestinal del catión Mg^{++} , por presencia de complejos fosfato-cálcico y actuación del hormonas corticoideas (mineralo-glucocorticoides)

- Aumento de las necesidades fisiológicas del mismo: Funcionalismo neuromuscular, funcionalismo cardiovascular, efectos endocrinometabólicos.

- Incremento de sus pérdidas, en base a: Mayor catabolismo y lisis celulares. Elevación de las pérdidas por el tracto gastrointestinal (aspiraciones endodigestivas, fístulas biliares o intestinales...). Aumento de las pérdidas renales, favorecido por alteraciones hormonales (catecolaminas, angiotensina, glucagón, GH, hiperaldosteronismo secundario...) o electrolíticas (hipernatremia, hiperkaliuria, hipercalciuria).

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.4.6. EL FOSFORO

El fósforo constituye el principal anión intracelular (véase Fig. II-69), encontrándose ampliamente distribuido en nuestro organismo, tanto en forma inorgánica como en forma de compuestos orgánicos fosforilados.

El contenido total de fósforo, en un hombre adulto, sería del orden de 600-800 grs. (10 gr/Kg peso corporal), de los que un 80-85% se encontraría en los huesos, y el 15% restante en los tejidos blandos.

A nivel óseo, el P se encuentra íntimamente asociado al calcio en la fase mineral del hueso, en forma de pirofosfato inorgánico compuesto químico que afecta la disolución y cristalización de la hidroxapatita, pudiendo desempeñar un importante papel en la regulación del metabolismo óseo (Fleisch 1966)^{219...}.

En el espacio intracelular, la mayor parte del fósforo se encuentra en forma orgánica, alcanzando concentraciones de unos 100 mmol/lit (95 mEq/Kg de H₂O); una pequeña, pero crítica, fracción se encuentra en forma inorgánica, constituyendo la fuente a partir de la que el ATP es resintetizado (Bringhurst 1979)^{65...}.

En el compartimento extracelular, la mayor parte del fósforo se encuentra en forma inorgánica (ortofosfatos). En contraposición con el calcio sérico (mínimas variaciones diarias), la fosfatemia varía ampliamente, resultando afectada por la edad, el sexo, el pH, diversas hormonas y la dieta.

En el plasma, se encuentra en forma de ortofosfatos inorgánicos (80% bibásicos y 20% monobásicos), distribuidos en tres fracciones: En forma libre (85% de la totalidad), en forma compleja (5%) y unido a las proteínas (10%). Siendo la fosforemia, referida al ortofosfato, de 2,7-4,5 mg% y los fosfatos totales (orgáni

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cos e inorgánicos) de unos 12-13 mg%. Lógicamente, la fracción ultrafiltrable estará constituida por el fosfato libre y el complejo, sin embargo, como la fracción ligada a las proteínas no es muy elevada y dada la buena distribución del P a través de la membrana celular, así como el contenido acuoso del plasma, la fracción ultrafiltrable es alrededor de un 90%.

El fósforo, elemento tan escasamente regulado según los conocimientos actuales, resulta de notable importancia para la integridad estructural y funcional de la unidad orgánica, desplegando múltiples funciones:

- Funciones estructurales (estáticas)

Como componente de los ácidos ribonucleicos, de los fosfoazúcares, de los fosfolípidos, de las fosfoproteínas, de la hidroxapatita. En la arquitectura de las membranas celulares es necesario por formar parte de los fosfolípidos, de la lecitina y de la esfingomielina, componentes estructurales de las membranas (interna y externa) celulares, de la del retículo endoplásmico, de los lisosomas, de los núcleos...

- Funciones dinámicas

Interviniendo en el metabolismo intermediario de los principios inmediatos, regulando la actividad de equipos enzimáticos y sirviendo como segundo mensajero en variados mecanismos hormonales (al formar parte del AMP-c).

- Funciones energéticas

Elemento necesario (ATP y nucleótidos guanidínicos) para el almacenamiento de energía, para transformaciones críticas de energía metabólica y para el sistema energético del trabajo intracelular. Participando en la oxigenación hística, al controlar la liberación de O₂ por la Hb (elemento estructural del 2,3-DPG) regulando el dintel de este compuesto intermediario y el ATP de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de los hematíes.

- Funciones tampón

Constituyendo parte de un importante sistema "buffer" urinario, que permite la excreción de ácidos fijados.

- Funciones metabólicas paralelas al calcio

El fósforo ingresa en el organismo con la dieta en una cantidad diaria de 0,2-2 grs. (necesidades del individuo adulto del orden de 12-14 mg/Kg peso corporal/día), absorbiéndose el 60% (0,5-1,4 gr) a nivel del ileon, eliminándose el resto con las heces (0,2-0,6 gr/24h.); mientras que los compuestos fosforados orgánicos (fosfolípidos, fosfoproteínas...) precisan ser hidrolizados, por las fosfatasa alcalinas, a sales inorgánicas solubles, éstas superan la barrera intestinal directamente hacia el torrente circulatorio.

El P es excretado por el riñón (0,4-1,4 gr/día), desempeñando este órgano un importante papel en la regulación orgánica del mismo. Se calcula que de los, aproximadamente, 7 grs. que se filtran al día, se reabsorben un 80-90% en los túbulos, sobre todo a nivel proximal (Bartter 1962)^{33...} y escasa a nivel distal (Buc kalew 1974)^{76...}, siendo la fracción secretada poco importante.

La fosforemia se encuentra regulada por una serie de mecanismos físicoquímicos, hormonales y vitamínicos. La PTH aumenta la excreción urinaria del P por acción directa sobre el túbulo proximal actuando en un triple sentido: Efecto directo sobre el transporte proximal y distal del fósforo, independientemente del Na. Efecto dependiente del sodio. Inhibiendo la reabsorción del bicarbonato y, de forma secundaria, la del fósforo. La calcitonina tiene una actuación fosfatúrica al inhibir la reabsorción tubular del P, por mecanismos no bien deslindados, aunque pudiera efectuarse indirectamente, a través de la PTH, incrementada por

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la hipocalcemia. La hormona del crecimiento (GH) decremente la excreción renal de P, posiblemente por estimulación de la reabsorción tubular, sin cambios en el filtrado glomerular ni en la concentración del fósforo plasmático. Los esteroides causan un efecto contradictorio, pues mientras los mineralocorticoides no parecen afectar al transporte tubular de fosfatos, en los glucocorticoides se han descrito acciones contrapuestas, de aumentar y de reducir la excreción de fósforo. La vitamina D incrementa la reabsorción tubular de P, eminentemente a nivel proximal, por un mecanismo aún no bien entendido, en el que podría intervenir algún metabolito no identificado de la vitamina D.

En un principio, se presumió que las alteraciones del fósforo sérico observadas durante la agresión quirúrgica (Hipofosfatemia) podrían ser debidas a trastornos de la permeabilidad de las membranas celulares. Le Quesne (1954) atribuía la hemodilución postoperatoria (descensos de la albúmina sérica y del hematocrito) a una redistribución del agua orgánica, con un paso de líquido desde el compartimento intracelular al extracelular, a favor de un gradiente de presión osmótica, facilitado por la disfunción en la permeabilidad de las membranas celulares. En la misma línea de pensamiento, Flear (1973)²¹⁷ en un intento de explicar las variaciones per-postoperatorias de la kaliemia, postuló un hipotético incremento de la permeabilidad en la membrana celular, que acarrearía cambios, cuantitativos y cualitativos, en la normal distribución de los electrolitos a cada lado de la misma; fenómeno que, para este autor, constituía el cambio inicial en la secuencia de eventos integran la respuesta metabólica a la agresión. Ya el mismo Flear, había realizado con anterioridad (1970)²¹⁶ estudios sobre los cambios en el volumen del lí-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

quido extracelular tras intervención quirúrgica, con resultados francamente contradictorios; al respecto, Breckenridge (1970)⁶⁴ apuntó que "...las sustancias utilizadas para la determinación del volumen del L.E.C. podrían penetrar en las células, dando lugar a un cambio en la permeabilidad de la membrana celular, y a falsas conclusiones...". Nunn (1965)⁴⁸⁴ atribuyó la permeabilidad celular aumentada, a un menoscabo de la perfusión tisular con la subsecuente hipoxia, eventos presentes en el periodo postquirúrgico.

Resulta evidente que, la hemodilución no puede ser considerada como la única causa de la hipofosforemia postoperatoria, dado que la intensidad de los decrementos del fósforo sérico inorgánico, la albúmina sérica y el hematocrito, no presentan diferencias cuantitativas que puedan hacer presuponer la existencia de una correlación significativa entre ellos.

En un intento dilucidador, Guillou (1976)²⁶⁵ defendió que la hipofosfatemia postquirúrgica sería la consecuencia de una prescripción rutinaria, per-postoperatoria, de soluciones salinas y glucosadas, basándose en que los descensos del fósforo sérico inorgánico era una complicación bien conocida de los regímenes nutricionales ricos en glucosa (Groen 1952²⁶¹, Travis 1971⁶⁵¹). Sin embargo, en la experiencia llevada a cabo por Guillou (1976) la hipofosfatemia se presentó no solamente en los pacientes que recibieron soluciones salinas y glucosadas, sino también en los que recibían exclusivamente soluciones salinas, y que remontaban a valores normales la fosforemia aun cuando la perfusión se mantuvo. Esta observación, junto a la detección de hipofosfatemias en determinados cuadros patológicos, tales como el alcoholismo crónico (Territo 1974)⁶⁴⁶, septicemia (Riedler 1969)⁵⁴⁹, diálisis (Mahoney 1976)⁴¹², hicieron pensar que algún otro factor, a parte

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de la administración de soluciones glucosadas, podría contribuir a la hipofosfatemia postquirúrgica. England (1979)^{1 8 2 . .} refirió una significativa hipofosfatemia postoperatoria, que en los pacientes bien nutridos se presentaba como un fenómeno transitorio y autolimitado, con escasa significación clínica, remitiendo espontáneamente a los valores preoperatorios al 3º-4º día; lo que concordaba con observaciones anteriores (Guillou 1976, Rowlands 1976^{5 6 8 . .}). Los descensos del fósforo sérico acontecían más intensamente en los pacientes que habían recibido en exclusiva soluciones salinas/glucosadas, aunque permanecían dentro de los márgenes de la normalidad, en contraste con los hallazgos de Guillou (1976); dentro del mismo estudio, England no pudo encontrar una elevación de la excreción urinaria de P en pacientes que no habían recibido suplementos parenterales de este anión, mientras que sí lo detectó en aquellos otros que fueron suplementados con el anión, y aunque en ambos grupos el balance fosfórico resultó de signo negativo, en estos últimos fué menor. Por lo que desresponsabilizó a las infusiones de glucosa, como causantes esenciales de la hipofosfatemia postquirúrgica, aunque podrían actuar como factores coadyuvantes.

En los trabajos de England, descritos en párrafos anteriores, ya se apuntaba la posibilidad de un mecanismo hipotético adicional del metabolismo fosfórico durante la agresión quirúrgica, conocido como movimiento transcelular del fósforo, consistente en un paso del anión desde el compartimento extracelular al intracelular. Que si bien no descartaba en absoluto, contrastaría con los hallazgos originales de Cuthbertson (1930).^{1 2 8}

* Si bien tanto la hemodilución como las posibles infusiones de soluciones glucosadas/salinas pueden contribuir al estado de

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

hipofosfatemia postoperatoria, el movimiento transcelular del P constituiría el evento fundamental, como respuesta fisiológica orgánica frente a las alteraciones hidroelectrolíticas básicas (H_2O , Na^+ , K^+ , Ca^{++}), en un intento de "acatar" las leyes físico-químicas de la gran disolución corporal (balance de masas y balance eléctrico) (véase pg. 343).

De una parte, explicaría los hallazgos reseñados por diversos autores: Hipofosfatemia sin afectación clínica. Teniendo en cuenta el marcado carácter intracelular del fósforo y siendo en este compartimento corporal donde fundamentalmente realiza sus funciones biológicas, una penetración suplementaria de fósforo al espacio intracelular permitiría una continuidad de su funcionalismo a dicho nivel.

De la otra, permitiría comprender el eufisiologismo eritrocítico frente a la hipofosfatemia detectada durante la agresión. En efecto, cuando el fósforo inorgánico sérico disminuye, los niveles de 2,3-difosfoglicerato y ATP en el interior de los hematíes muestran alteraciones similares, y proporcionales al grado de hipofosfatemia, es decir, disminuyen (Travis 1971)^{651...}. A consecuencia de lo cual, la Hb presenta una mayor afinidad por el O_2 dificultándose la liberación del mismo a nivel tisular periférico (desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina). Paralelamente, la hipofosfatemia puede inducir una intensa anemia hemolítica, causante de una peligrosa hipoxia tisular (Jacob 1971)^{325...}. Ambos eventos no presentes en el transcurso de la intervención quirúrgica, en los estudios de England (1979)¹⁸² únicamente se apreciaron mínimos cambios de los niveles intraeritrocíticos de 2,3-DGP y de ATP (dentro de los márgenes de la normalidad) insuficientes para producir desplazamientos de la curva de disociación de la HbO_2 , lo que sugeriría

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

unos dinteles intracelulares de fósforo dentro de los límites de la normalidad.

La hipofosfatemia sérica presente durante la agresión quirúrgica reconocería, entre otros, los siguientes factores etiológicos a) Disminución de los aportes exógenos de P (ayunos pre, per y postoperatorios). b) Elevación de las demandas orgánicas del mismo (funciones dinámicas, energéticas...). c) Movimiento transcelular del fósforo, con paso del mismo desde el compartimento extracelular al intracelular (favorecido por la hipersecreción de catecolaminas, situación de hipotiroidismo sin enfermedad tiroidea, hiperglucemia, alcalosis...).

La ausencia de una fosfaturia incrementada, podría ser explicada por una situación equilibrada entre las actuaciones de la PTH (favorecedora de la eliminación renal del P) y del binomio hormona del crecimiento-vitamina D (estimuladoras de la reabsorción tubular del P).

En la Fig. II-76 se representan las evoluciones de la fosfatemia y de la fosfaturia en relación con el acto quirúrgico.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

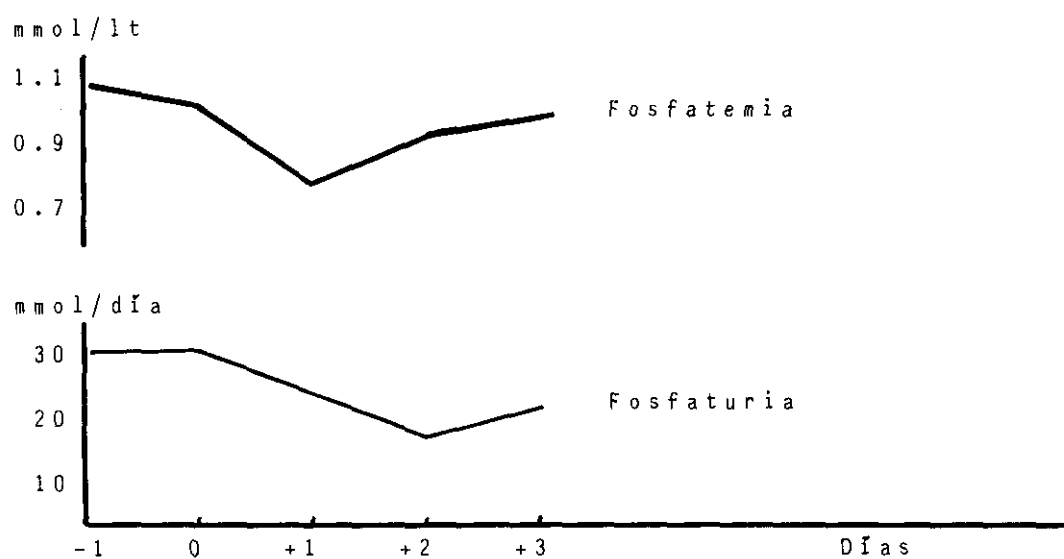


Fig. II-76. Fosfatemia-Fosfaturia y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.4.7. EL CLORO

El cloro es el anión más importante y abundante del líquido extracelular (véase Fig. II-69), con un contenido orgánico total intercambiable de 2000 mEq (30-33 mEq/Kg peso corporal).

La mayor parte del cloro orgánico (90%) se ubica en el compartimento extracelular, alcanzando en el líquido intersticial concentraciones de 100-114 mEq/lt y en el plasma 98-103 mEq/lt. En el compartimento intracelular se localiza el 10% restante del Cl corporal total, con concentraciones de unos 3 mEq/lt.. En condiciones de normalidad, las mujeres presentan cifras de cloremia superiores a las del hombre.

En la Fig. II-77 se esquematiza la distribución corporal del cloro.

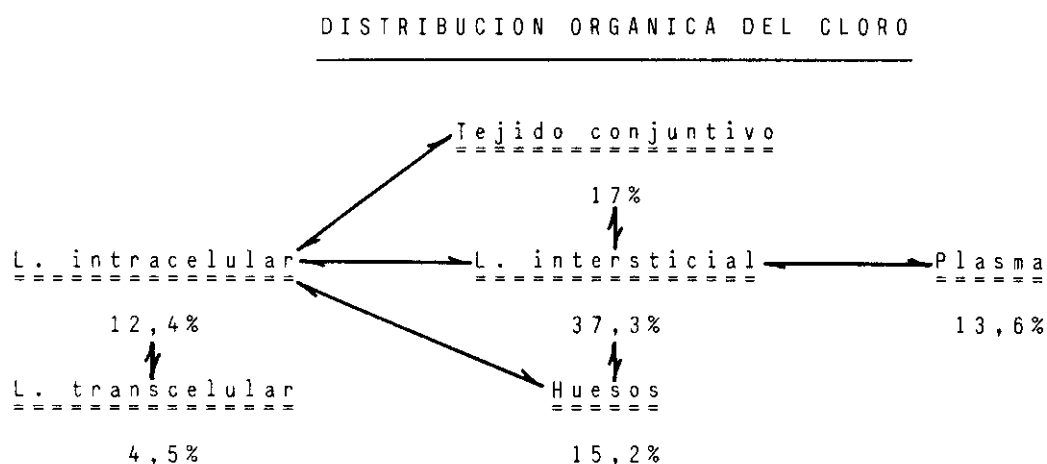


Fig. II-77

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Las funciones fisiológicas del cloro no se encuentran plenamente deslindadas, en animales de experimentación se ha llegado a sustituir hasta el 45% del contenido total de cloro por bromo sin evidenciarse grandes trastornos, lo que podría inducir a la sospecha de que no ejerza funciones específicas trascendentales.

El hecho de que la distribución orgánica del cloro (véase Fig. II-77) resulte muy similar a la del sodio (véase Fig. II-71), podría hacer presuponer que el metabolismo del cloro es un fenómeno secundario al metabolismo del sodio, en seguimiento de la ley físicoquímica de electroneutralidad (véase pg. 343). No obstante, la reabsorción renal de cloro puede sufrir alteraciones independientemente a la del sodio, para la preservación homeostática de una constante del medio interno, el equilibrio ácido-base.

El cloro ingresa en el organismo con la alimentación, generalmente en forma de cloruro sódico (ClNa), en cantidades muy variables (60-200 mEq/día), no sabiéndose a ciencia cierta si existen unas necesidades mínimas diarias de este anión. Absorbido en el tracto digestivo, ulteriormente se distribuye por los distintos compartimentos corporales (véase Fig. II-77), siendo excretado por las heces (2-3 mEq/24h.), la perspiración insensible (12 mEq) el sudor (0-10 mEq/24h) y por el riñón (97 mEq/24h).

Durante la agresión quirúrgica, dado su carácter de anión secundario al sodio, se produciría una retención clórica, aunque la cloremia podría situarse en márgenes inferiores de la normalidad, a consecuencia de la hiperhidratación (hemodilución).

3.4.8. EL BICARBONATO

El bicarbonato constituye el segundo gran anión extracelu-

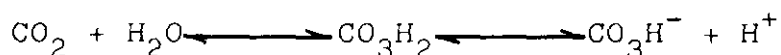
II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lar, cuantitativamente considerado, alcanzando concentraciones de 28 mEq/lt en el líquido intersticial y de 27 mEq/lt en el espacio intravascular, frente a 10 mEq/lt en el compartimento intracelular. Desde un aspecto cualitativo, el bicarbonato se erige en el singular anión extracelular, al desempeñar un papel extraordinariamente importante en el sistema de amortiguamiento ácido-básico y, por lo tanto, en el control de la concentración del ión hidrógeno en el espacio extracelular.

Aun cuando en teoría existiría una reserva masiva corporal de iones bicarbonato (originados a partir de los 13000 mmol/día de CO₂ producidos), en la realidad, se estima en unos 825 mEq de ión bicarbonato el contenido orgánico total, localizándose un 55% en el espacio intracelular (450 mEq) y el 45% restante en el espacio extracelular (375 mEq).

El anión bicarbonato tiene una función fisiológica básica y fundamental, actuar activamente, a nivel plasmático y renal, en la constancia del pH orgánico, constante biológica que debe ser mantenida entre valores muy estrictos (7,35-7,45) dada la anfoteridad de las proteínas y la liberación energética por delicados sistemas redox.

El aporte alimenticio diario de bicarbonato resulta despreciable (< 1 mEq), originándose a partir del CO₂ producido en los procesos de oxidación biológica, merced a la participación del enzima anhidrasa carbónica, ubicada intracelularmente:



La anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el bióxido carbónico y el agua, multiplicando su velocidad unas 5000 veces. En consecuencia, en lugar de necesitarse varios segundos para que se produzca (a nivel extracelular), se lleva a cabo en una

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

fracción de segundo. De forma que, ante la ausencia de la anhidrasa carbónica, espacios extracelulares, la proporción entre el anhídrido carbónico y el ácido carbónico sería de 1/700. El ácido carbónico formado se comporta como un ácido débil, poco disociado, con una constante de disociación ($\text{CO}_3\text{H}^- \cdot \text{H}^+ / \text{CO}_3\text{H}_2$) mínima (1/1800), mientras que el ión bicarbonato actúa como una base conjugada fuerte, capaz de captar, de forma enérgica, los iones H^+ . Lo cual explicaría la limitación de las reservas orgánicas en ión bicarbonato, a pesar de la ilimitada producción de CO_2 y, que constituiría un mecanismo de preservación de la unidad corporal, al evitar la excesiva producción de hidrogeniones, con la subsiguiente acidificación de la gran disolución corporal.

Los excedentes de bicarbonato, pueden ser eliminados por diversas vías: A través del tracto gastrointestinal, como componentes de secreciones intestinales (230 mEq/24h), resultando absorbidos en un 98% y el resto perdido con las heces (5 mEq/día). Por la piel, merced a la perspiración insensible (<1 mEq/24h). Por la orina (<1 mEq/24h).

Las alteraciones del metabolismo del ión bicarbonato en el transcurso de la agresión quirúrgica, derivan de su participación esencial en la homeostasis del equilibrio ácido-base.

El equilibrio ácido-base consiste en una serie de mecanismos homeostáticos conducentes a la invariabilidad del pH orgánico, en "acatamiento" de la ley físicoquímica del producto iónico del agua (véase pg. 343). No obstante, el organismo humano requiere un pH ligeramente alcalino de 7,4 en el espacio extracelular, aunque en los islotes ácidos de las mitocondrias se aprecia un pH=6,99, para un correcto fisiologismo. Las elevaciones del pH sanguíneo (alcalosis) dificultarán los procesos metabólicos celulares, pero las disminuciones (acidosis) pueden resultar incompa

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tibles con la vida celular.

Habida cuenta de que, prácticamente todas las reacciones del metabolismo celular son productoras de ácidos (ácido carbónico en los procesos de oxidación celular, ácido sulfúrico en el metabolismo proteico, ácido láctico en el metabolismo glicídico, ácidos acético y propiónico en el metabolismo de los lípidos...) la unidad corporal dispone de sistemas eficaces para neutralizar el exceso de hidrogeniones (100 mEq/24h).

Estos sistemas actúan a diversos niveles orgánicos y a lo largo del tiempo:

- Sistema de dilución

Ante una variación local de la concentración de H^+ , se produciría una dilución del mismo ante la volemia intravascular.

- Sistema tisular

La actuación de los amortiguadores celulares, si bien escasamente conocida, presentaría un elevado grado de eficacia, precisando un intervalo de 2-4 horas para conseguir sus objetivos. Ante un exceso de hidrogeniones (acidosis), la célula captaría iones H^+ y K^+ intercambiándolos por iones Na^+ (electroneutralidad) con inverso movimiento iónico en caso de alcalosis. En un mecanismo de cambio iónico, supuestamente, relacionado con la bomba electrolítica.

- Sistemas hemáticos

Constituyen los sistemas "büffer", de actuación inmediata, compuestos por: El bicarbonato/ácido carbónico (a nivel extracelular eminentemente), el fosfato disódico/fosfato monosódico (máxima acción intracelular), la hemoglobina (intracelular) y las proteínas (actuando en ambos compartimentos).

- Sistema respiratorio

Al regular la eliminación o retención del bióxido de carbo-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

no, gracias a la estimulación que sobre el centro respiratorio ejercen la hipercapnia y la acidosis. Su tiempo de activación y funcionamiento sería de unos 10-30 minutos.

- Sistema renal

Frente al inconveniente de actuar lentamente, en horas e incluso días, el riñón va a ser capaz de ajustar de modo definitivo el pH, a través de un triple mecanismo: a) Reabsorción del bicarbonato. b) Acidificación del tampón fosfato. c) Excreción de ión amónico (NH_4^+). De este modo, de los 100 mEq/día de hidrogeniones procedentes del metabolismo orgánico, 70 son eliminados en forma de amoníaco (ClNH_4) y 30 en forma de acidez titulable ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$), pudiendo llegar el pH urinario a cifras de 4,8, pues con valores inferiores correría peligro la integridad del túbulo

De todos estos sistemas amortiguadores, el que reviste mayor interés, por la importancia de su actuación y su ubicua localización, sería el sistema bicarbonato/ácido carbónico, cuya funcionalidad viene regida por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{[\text{CO}_3\text{H}_2]}$$

En la que pK es una constante específica (6,1), y la concentración de ácido carbónico puede ser calculada a partir de la presión parcial de anhídrido carbónico ($\text{CO}_3\text{H}_2 = 0,0301 \times \text{Pco}_2$).

El análisis de la ecuación de Henderson-Hasselbach, nos permitiría comprender la trascendencia del sistema tampón en cuestión

1) El pK es muy semejante al pH del líquido extracelular, lo que garantizaría un efecto óptimo en su actuación.

2) El ión bicarbonato constituye uno de los aniones más abundantes en el compartimento extracelular, lo que implica una representación del 57% de las bases tampón totales ($27/47=57\%$) y ha-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

bida cuenta de que este compartimento orgánico, resulta el primer amortiguador de las variaciones del medio interno, al encontrarse en equilibrio físicoquímico con el espacio intracelular y el medio ambiente (vías de aporte y de excreción).

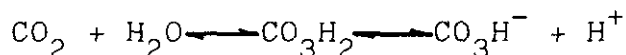
3) Un suministro, prácticamente, ilimitado de CO_2 (13000 mmol) diario, proveniente del metabolismo intermediario de glúcidos, lípidos y proteínas.

4) El CO_2 también participaría en el mantenimiento del equilibrio ácido-base a niveles respiratorio y renal, así como actuando conjuntamente con los tampones Hb y proteico.

El anhídrido carbónico producido en los procesos catabólicos, si gue una triple vía ulterior:

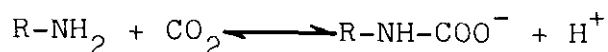
a) Disolverse en el plasma, en cantidad proporcional a su presión parcial (ley de Henry). Del orden de 1/20 del CO_2 total, se encuentra disuelto en el plasma (3 vol.% en sangre venosa y 2,5 vol.% en sangre arterial).

b) Combinarse con el agua para formar ácido carbónico. Tan sólo una molécula de CO_2 , por cada 700, se encuentra hidratada en forma de bicarbonato (el ácido carbónico se ioniza rápidamente)



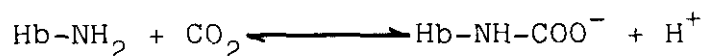
Esta reacción se produce muy lentamente en el plasma, y de modo rápido en el interior del hematíe (espacio intracelular), por la actuación enzimática de la anhidrasa carbónica (véase pg. 390).

c) Combinándose, una mínima parte, con las proteínas para formar, a nivel plasmático, compuestos carbaminados



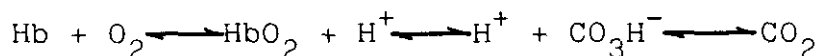
II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Mientras que la fracción más importante se combina con los grupos aminados de la hemoglobina (Hb), laxamente, para dar origen a la carbaminohemoglobina

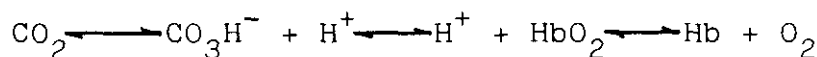


La interrelación entre la captación de O_2 y CO_2 por la Hb, fundamentará los efectos de Haldane y de Böhr, de gran importancia en la regulación del pH sanguíneo

EFECTO HALDANE



EFECTO BOHR



5) La existencia de mecanismos fisiológicos que actuarían tanto sobre el numerador (control respiratorio, renal y metabólico), como sobre el denominador (control respiratorio y metabólico).

Las alteraciones de la regulación del equilibrio ácido-base durante el periodo per-postoperatorio resultan sumamente características.

Ya Lyons & Moore (1966)^{402..}, describieron que, en los pacientes con traumatismos ligeros o moderados, no inmersos en el grado de insuficiencia visceral (cardiaca, pulmonar, renal...) o de un estadio de riego sanguíneo insuficiente, resultaba más frecuente la detección de alcalosis, que la de acidosis.

Esta ligera alcalosis, inherente a la agresión física, podría quedar compensada por una acidosis mixta (metabólica y respirator

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ria) que afectaría a los diversos compartimentos orgánicos ante la coexistencia de: a) Hipovolemia, con disminución de la perfusión tisular (e incluso llegando al shock con situación de anaerobiosis). b) Insuficiencia respiratoria con hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. c) Lesiones del sistema nervioso central, asociadas con pérdida de conciencia, alteraciones del ritmo respiratorio... d) Traumatismos intensos con extensas lesiones hísticas, implicando destrucción celular masiva y paso de componentes intracelulares al espacio intravascular. e) Contaminación bacteriana y sepsis, por heridas abiertas, bacteriemia y endotoxemia. f) Estado de ayuno e inanición, intensos y prolongados. Es decir, todos aquellos factores que Moore describiera como "los mediadores no endocrinos de la respuesta a la agresión", que conjuntarían finalmente su acción lesiva en una serie de estadios fisiopatológicos claves: Hipovolemia, anoxia, toxemia, déficit energético y acidosis.

Diversas alteraciones orgánicas van a constituir la etiología de la alcalosis frente a la agresión física:

- Una disminución persistente de la capacidad para eliminar bicarbonato sódico, resultando una orina persistentemente ácida, a pesar de la alcalosis plasmática.

- La alcalosis posttraumática presentará todas las características del hiperaldosteronismo reaccional y pasajero, secundario, con retención de Na^+ y eliminación de $\text{K}^+ - \text{H}^+$.

- La aspiración endogástrica, medida muy frecuente en el periodo postoperatorio, provocaría la pérdida de iones hidrógeno y potasio, lo que favorecería la aparición de una alcalosis.

- La perfusión de sangre total, impelería la oxidación del citrato (anticoagulante presente en la sangre conservada) a bicarbonato, lo que incrementaría la reserva alcalina orgánica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- La mayoría de los pacientes, tras una agresión física, ventilan en exceso (hiperventilación) para un estado normal de oxigenación. La patogenia de este estado de hiperventilación radicaría en: a) Lesión directa del pulmón, por agresión, por traumatismo o por estímulo de un agente anestésico gaseoso determinado b) Atelectasias pulmonares, bien debido al "efecto shunt" que producen, o a través de una hiperactivación del reflejo de Hering-Brewer. 3) Un decremento del aporte sanguíneo a los quimio-receptores aórticos y carotídeos, con normoxia, sería capaz de estimular la ventilación (hiperventilación), aun cuando exista hipotensión y bajo gasto cardiaco.

- Efecto patógeno de múltiples e ínfimos émbolos pulmonares, perfundidos como "restos" de transfusiones sanguíneas, ocasionando un "efecto de espacio muerto" causante de hipoxia.

De lo expuesto, se deduce que la alcalosis inherente a la agresión traumática reconoce una patogenia mixta, respiratoria y metabólica, con escasa repercusión clínica dada la acidosis compensadora generalmente existente (circunstancias concomitantes). No obstante, una alcalosis descompensada podría acarrear serios problemas (alteraciones del grado de conciencia, arritmias cardiacas, hipokaliemia, hipocalcemia, hipoxia tisular por desplazamiento de la curva de disociación de la HbO_2 , vasoconstricción hipocápnica...).

Anecdóticamente, esta alcalosis mixta se acompaña de un discreto aumento (3 mM/lit) de la lactacidemia, de mecanismo no conocido con precisión; parece ser que influiría la hipocapnia (consecuencia de la hiperventilación) sobre el metabolismo de los glúcidos. Ante una corrección brusca de la hipocapnia, la presión parcial del bióxido de carbono se elevaría más rápidamente que la velocidad de depuración del lactato (acidosis aguda).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.5. Alteraciones del metabolismo de los oligoelementos

La cantidad total de iones metálicos, metales del bloque electrónico S (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) y metales de la serie de transición (Co, Cu, Cr, Fe, Mn, Zn...), contenidos en el organismo humano se estima en un 3,17% del peso corporal total. Corresponiendo un 99% a los denominados elementos inorgánicos mayores (Na, K, Ca, Mg) (Fiabane 1977)^{205..} y un 1% a los elementos de transición; auténtico "cajón de sastre", donde sistemáticamente eran incluidos todos aquellos iones metálicos que, al encontrarse en cantidades "traza", no era posible su determinación exacta.

En la actualidad, merced al avance experimentado por las técnicas analíticas, se conoce con bastante precisión el contenido corporal de la mayoría de aquellos iones metálicos pesados (Iyengar 1978)^{324..} a los que, por extensión, y aun cuando el término no represente un concepto estricto, se les sigue denominando como "elementos traza" u "oligoelementos".

Un oligoelemento alcanzaría el grado de esencial, cuando se demostrase su absoluta necesidad para el normal desarrollo de la vida. Es decir, cuando resultase insustituible (no poder ser permutado por otro elemento traza) en los procesos bioquímicos orgánicos en los que participara. En consecuencia, la determinación de "esenciabilidad" de un determinado oligoelemento, resulta compleja, unido a que podría desarrollar efectos tóxicos, a concentraciones superiores a la normalidad (Huheey 1975)^{313..}.

Los criterios de oligoelemento esencial, han resultado ampliamente debatidos en las últimas décadas (Arnon 1956,²⁰ Bowen 1966,⁶³ Cotzias 1967,¹²⁰ Mertz 1970)⁴³⁶, aceptándose en el momento actual, el concepto propuesto por Cotzias (1967)^{120..}:

En líneas generales, las peculiaridades que permitirían reconocer a un oligoelemento como esencial, podrían resumirse en:

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

a) Estar presente en los tejidos vivos sanos de todos los seres vivos. b) Concentración constante en todos los animales de una misma especie. c) Su deficiencia debe producir anormalidades, fisiológicas y estructurales, reproducibles. d) La adición del oligoelemento deficitario, deberá prevenir la anormalidad detectada e) La anormalidad deberá estar asociada a un trastorno bioquímico específico. f) La alteración bioquímica es prevenible y/o curable tras la corrección de la anormalidad clínica detectada.

De acuerdo con estos criterios, podrían considerarse como elementos traza esenciales sin ningún tipo de reserva: Hierro, zinc, cobre, cromo, selenio, cobalto, yodo y manganeso (Yoyens 1980)⁷¹¹.

Los oligoelementos esenciales, presentan unas características electrónicas muy similares (pequeño radio, alta carga, alta densidad de carga...), comportándose como ácidos excepcionales en el clásico concepto de Lewis (aceptores de electrones o dadores de protones).

Dado su carácter de ácidos, formarán con los radicales básicos de las proteínas (anfóteras), según la intensidad de la unión del metal a la proteína, diferentes complejos orgánicos: Metaloproteínas, metaloenzimas, complejos metal-proteína, complejo metal-enzima.

Los mecanismos generales, a través de los cuales los iones metálicos intervienen en las diversas funciones biológicas, podrían ser esquematizados en los siguientes apartados (Harper 1975)²⁸⁷

- Procesos redox

Los iones metálicos participantes en estos procesos, son aquellos que pueden presentar varios estados de oxidación (Fe, Cu, Co, Mn, Mo, V). En general, los iones metálicos intracelulares deben ser asociados con fenómenos de catálisis, más que con fun-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ciones estequiométricas.

- Combinación con el substrato

A través de la combinación del oligoelemento con el substrato, se formarían los complejos metal-substrato, sobre los que actuarían los equipos enzimáticos correspondientes.

- Formación de metalo-enzimas

Las metaloenzimas se unirían al substrato en un complejo enzima-metal-substrato.

- Combinación con producto de la reacción

La combinación del metal con un producto de la reacción, alteraría el equilibrio de la misma.

- Mantenimiento de la arquitectura proteica

Los iones metálicos colaborarían en el mantenimiento de la estructura cuaternaria de las proteínas y de los enzimas.

Las diversas actuaciones biológicas de los oligoelementos, pueden presentar interacciones, sinérgicas o antagónicas, muy frecuentes. La presencia simultánea, a nivel plasmático, de cantidades desproporcionadas de varios elementos traza, puede afectar los mecanismos de transporte a nivel intravascular hacia los tejidos efectores. Su transporte a través del torrente circulatorio, se realiza en la forma de complejos metaloproteicos, los cuales no siempre guardan una estrecha correlación con los depósitos tisulares de oligoelementos, por lo que, una alteración del dinamismo de los elementos traza (depósitos-plasma) puede requerir varios días para restablecer el equilibrio perdido. En consecuencia, los niveles plasmáticos de los distintos oligoelementos, no siempre "informan" del estado de disponibilidad fisiológica de los mismos, ante requerimientos extraordinarios de la unidad corporal (Mertz 1970^{436...}, Fell 1978^{203...}, Main 1982^{413.})

En la Tabla II-31 se recogen los niveles plasmáticos de los oli

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

goelementos esenciales para adultos sanos.

NIVELES PLASMATICOS DE OLIGOELEMENTOS ESENCIALES

Hierro (Fe)	26,85 $\mu\text{mol/l}$	1,5 mg/l
Zinc (Zn)	12,5-17,5 $\mu\text{mol/l}$	0,82-1,15 mg/l
Cobre (Cu)	11,5-23,5 "	0,73-1,49 "
Cromo (Cr)	0,096-1,73 "	0,005-0,090 "
Selenio (Se)	0,38-7,50 "	0,03-0,59 "
Manganeso (Mn)	0,011-1,237 "	0,0006-0,068 "
Cobalto (Co)	No determinado	No determinado
Iodo (I)	No determinando	No determinado

Tabla II-31.

Es preciso reseñar que, aun cuando la mayoría de los autores aceptan los márgenes reseñados como dentro de la normalidad, múltiples factores (edad, sexo, ritmo circadiano, dieta...) pueden afectar dichos límites, así como el tratamiento previo de la muestra biológica y el método analítico aplicado.

Los oligoelementos no utilizan, en general, una única vía excretora, no obstante, puede admitirse que la vía mayoritaria para todos ellos (a excepción del cromo) es la gastrointestinal, sin menospreciar la vía renal y otras vías; ya que, en la medida que existan problemas de interacción o situaciones patológicas

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

que las demanden, pueden llegar a ser tan importantes como la vía gastrointestinal (Fell 1978^{203..}, Prasad 1978^{536..}, Azkari 1982^{24..}, Jeejeebhoy 1982^{327..}, Kirchgessner 1982^{358..}, Main 1982^{413..}, Jeejeebhoy 1983^{328..}, Russell 1983^{571..}).

Si ya en condiciones de normalidad la determinación plasmática de los dinteles de los diversos oligoelementos, no constituye un parámetro absolutamente fiable sobre la disponibilidad orgánica de los mismos (véase pg. 400), ante los complejos cambios endocrinometabólicos inherentes a la intervención quirúrgica, la inexactitud se incrementará infinitamente (Fell 1978^{203..}, Askari 1980^{23..}, Askari 1982^{24..}, Jeejeebhoy 1983^{328..}). Tanto los estados catabólicos como los anabólicos, implican una modificación de los sistemas homeostáticos de los oligoelementos esenciales, a nivel de su absorción, de su distribución y de su excreción (Fell 1978^{203..}, Prasad 1978^{536..}, Mc Clain 1981^{428..}, Azkari 1982^{24..}).

Es conocido que un catabolismo proteico conlleva la destrucción de metaloproteínas, muchas de las cuales, pasan a formar parte de la fracción más ultrafiltrable del "pool" plasmático. En estas circunstancias, la reabsorción tubular se satura, incrementándose la excreción urinaria de oligoelementos (este mecanismo podría explicar la elevación del Zn urinario observada tras la agresión quirúrgica) (Fell 1978^{203..}, Azkari 1982^{24..}, Jiménez 1984^{330..}). En situaciones de catabolismo exacerbado, el nivel plasmático de los elementos traza puede resultar anormalmente elevado, debido a una afluencia de oligoelementos desde el espacio intracelular al extracelular, consecuencia del deterioro celular y tisular, coexistiendo una eliminación incrementada y un balance negativo de los elementos traza (Fell 1978^{203..}, Younoszai 1983^{710..}).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Durante un estado anabólico, se produce un aflujo de oligoelementos hacia el interior de las células (compartimento intracelular), decrementándose sus niveles plasmáticos (Kay 1975)^{347..}. Este hecho fisiológico, de no ser corregido con un aporte exógeno de oligoelementos, conducirá a una situación deficitaria (demostradas analíticamente en el espacio extracelular), que no debe ser interpretada como una simple deficiencia clínica, sino como una auténtica deficiencia bioquímica. Por lo tanto, será precisamente en la fase de mejoría del estado nutritivo del paciente, estado de anabolismo, cuando no deberán dejar de practicarse determinaciones plasmáticas de los diversos oligoelementos, y en especial el Zn (Younoszai 1983)^{710..}.

Así, pues, antes de alcanzarse un estadio de deficiencia clínica, se interpondría, previamente, una fase de deficiencia bioquímica (subclínica) que serviría como indicativo para definir las necesidades orgánicas de elementos traza (Jeejeebhoy 1983)^{328..}.

3.5.1. EL HIERRO

El hierro es el oligoelemento que alcanza mayores cotas de concentración en el organismo, estimándose que la reserva corporal, en un adulto, sería del orden de 2-6 grs. (50 mg/Kg peso en el hombre, 35 mg/Kg peso en la mujer). La concentración de Fe en el organismo, contrariamente a lo que sucede con otros elementos traza, es mantenida relativamente constante; no por regulación de su excreción sino por la capacidad intestinal de modular su absorción (fase luminal-fase mucosal-fase de distribución) (Valberg 1983)^{661..}.

La manera exacta de cómo la absorción del hierro se ajusta a

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

al contenido corporal del mismo resulta desconocida, no obstante se sabe que es inversamente proporcional a la cantidad de Fe contenido en los depósitos corporales; de hecho, la representación gráfica en escala semilogarítmica o logarítmica de los niveles de absorción y el tamaño de los depósitos en el organismo, dan como resultado una línea recta (Walberg 1978)^{6 7 5}.

En la Fig. II-78 se expone la distribución orgánica del hierro.

DISTRIBUCION ORGANICA DEL HIERRO

RESERVAS TISULARES	Hemosiderina	400 mg (10%)
	Ferritina	450 mg (11,2%)
ENZIMAS SIN GRUPO HEMO	Aconitasa	
	Catalasa	
	Peroxidasa	400 mg (10%)
	Deshid. succ.	
	Deshid. NADH	
HEMOPROTEINAS	Hemoglobina	2600 mg (65%)
	Mioglobina	138 mg (3,5%)
	Citocromos	8 mg (0,2%)
PROTEINAS TRANSPORTADORAS	Transferrina	4 mg (0,1%)

Fig. II-78.

La absorción del Fe ocurre predominantemente en el duodeno, en donde el medio ácido aumenta su solubilidad, pero también acon-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tece a lo largo de todo el intestino (Yoyens 1980^{711..}, Laurence 1983^{375..}), en un porcentaje que oscila entre 10-30%; Caviel (1975)^{96...} propuso la teoría de que la absorción del Fe era controlada por la existencia de un equilibrio entre el "pool" férrico del epitelio del intestino delgado y los "pools" del resto orgánico. Esta hipótesis parece resultar inexacta cuando se administran grandes dosis de hierro, ya que se detecta un exceso de absorción y, eventualmente, hemosiderosis (Laurence 1983)^{375..}. Asimismo, la deficiencia de hierro se acompaña de un incremento en la absorción de manganeso y cobalto, sin modificarse la del cobre (Valberg 1983^{661..}, Kirchgessner 1982^{358..}).

La excreción fisiológica del hierro resulta realmente escasa (0,55-0,95 mg/día), pudiendo ser eliminado por heces (0,2-0,5 mg al día), por la orina (0,2-0,3 mg/24h.), por el sudor (0,2 mg al día) y por los cabellos (0,1 mg/24h) (Yoyens 1980^{711..}, Jeejeebhoy 1983^{328..}, Valberg 1983^{661..}). La bilis contiene entre 0,5-3 mg/lt.

La transferrina plasmática (β -globulina) es la proteína responsable del transporte y distribución del hierro a los tejidos, su saturación determinará el flujo de Fe a los tejidos, y cuando desciende del 16% el suministro tisular de hierro resulta subóptimo (Bainton 1964)^{25...}. El enlace del Fe a la albúmina es inespecífico y ocurre, únicamente, cuando los puntos de enlace con la transferrina han sido compeltamente saturados. A su vez, la proteína transportadora del hierro (transferrina) puede enlazar otros oligoelementos (Cr, Cu, Mn...), si bien con menor afinidad que para el Fe (Valberg 1983)^{661..}.

El hierro, desarrollará sus funciones fisiológicas sobre todo a nivel de la médula ósea (síntesis del grupo hemo de la Hb de los hematíes), almacenándose los excedentes a nivel hepático en

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

forma de hemosiderina (insoluble en agua) y de ferritina (soluble en agua). Para Sayers (1983)^{588..}, la ferritina constituiría un fiel parámetro de los depósitos corporales de hierro, de forma que, ante ausencia de patología hepática, 1 mcg/lt de ferritina se correspondería con 140 mcg de Fe/Kg de peso corporal.

La deficiencia orgánica de hierro se manifestará por un cuadro anémico, de tipo microcítico e hipocromo.

* Durante la intervención quirúrgica, al margen de posibles estados preoperatorios de deficiencia férrica tales como fístulas enterocutáneas, inflamaciones de la pared intestinal, hemorragias ocultas, intoxicaciones crónicas por agentes quelantes.. se producirán unas pérdidas inhabituales de hierro, de intensidad variable, en base a hemorragias y exéresis de órganos (sequestración de sangre total en los mismos).

3.5.2. EL ZINC

El zinc constituye, tras el hierro, el segundo oligoelemento más importante del organismo. Su contenido corporal total se evalúa en unos 28 mg/Kg peso corporal (Prasad 1978)^{536..}, es decir, 1,5-2 grs. en un varón adulto de 70 Kgs de peso corporal.

Se trata de un elemento traza ampliamente distribuido por la unidad orgánica, encontrándose un 98% en el compartimento intracelular y el 2% restante en el extracelular, con intercambios muy limitados entre ambos compartimentos.

En la Fig. II-79 se esquematiza la distribución orgánica del zinc.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

DISTRIBUCION ORGANICA DEL ZINC

Músculo esquelético	60%
Piel y Faneras	20%
Médula ósea	18%
Páncreas, hígado, gónadas	1%
Hematíes	0,8%
Leucocitos	0,03%
Plasma	0,17%

Fig. II-79.

La absorción del Zn ejerce un importante papel en la reserva corporal del mismo. Se trata de un proceso escasamente conocido, tanto en lo que respecta al lugar donde se efectúa (duodeno-yeyuno) como en cuanto a los mecanismos (activo, pasivo, facultativo); no obstante, parece que su cuantía es variable y altamente dependiente de la dieta, concentración de Zn en la misma y presencia de otros oligoelementos (Davies 1980)^{153..}.

En condiciones de normalidad, la principal ruta excretora del Zn es la vía fecal, debido a la existencia de una secreción activa del mismo a partir del páncreas, del orden de 1,5 mg/día (McCance 1942)^{426..}, y del hígado, 4,5 mg/día (Iyenjar 1978)^{324..}. Esta pérdida fecal es dependiente de la dieta alimenticia (Robinson 1973)^{554..}, por lo que presenta amplios márgenes de eliminación. La excreción renal del Zn resulta escasa, del orden de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

0,2-1,4 mgr/día (Fell 1978)^{203..}; entre un 2-8% del Zn sérico total es ultrafiltrable, en gran parte unido a aminoácidos (Hambidge 1977)^{277..}, y en su mayoría (99%) reabsorbido por un mecanismo no bien deslindado pero que difiere marcadamente del de otros cationes divalentes (Steele 1973)^{635..}. El organismo también puede eliminar Zn por el sudor (0,5 mg/día) y los cabellos (0,5 mg al día). Tanto la vía renal como la sudoral funcionan independientemente de la dieta, pero al contrario que la excreción fecal, dependen de las reservas orgánicas de zinc, de modo que, en situaciones deficitarias las cantidades de Zn eliminadas por las mismas disminuyen (Jeejeebhoy 1983)^{328..}. Como indica Prasad⁵³³, la cantidad de Zn enlazado al "pool" de aminoácidos plasmáticos constituiría un factor determinante de su excreción urinaria.

A nivel plasmático, el Zn se encuentra enlazado, en gran medida, con la albúmina (50-60%) constituyendo la fracción II de Fell (Fell 1978)^{203..}, con la alfa-2-macroglobulina (20-30%) o fracción I de Fell, con otras proteínas (transferrina, gammaglobulinas...) e incluso con aminoácidos (histidina, cisteína, treonina glicina) componiendo la fracción III de Fell. La porción plasmática del Zn es captada por el hígado uniéndose a la tioneína metálica, en un proceso similar al de su absorción intestinal, en función de la cantidad de Zn que contenga el hepatocito. Ante una concentración de Zn superior a 30 ug/g la totalidad del Zn captado se une a la tioneína (Vallee 1970)^{662..}. Este componente también puede ser inducido discretamente por los glucocorticoides de modo directo (Failla 1978)^{196..}.

Sin embargo, el Zn plasmático es un elemento dinámico y, en estados de stress y/o inflamación, pueden producirse grandes flujos transcompartimentales. Estudios con Zn⁶⁵ revelan que ello es debido a desviaciones internas, especialmente en el hígado (Pe-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

karek 1972)^{513...}, y con mucha probabilidad inducido por un media dor leucocitario endógeno (MLE), substancia semejante a la hormo na liberada por los leucocitos polimorfonucleares bajo ciertas condiciones anómalas (lesión tisular, endotoxemia bacteriana, existencia de un tumor...) (Kampschmidt 1973^{340...}, Askari 1980^{23...}).

El Zn ejerce múltiples funciones fisiológicas en el organismo, debidas en gran medida a formar parte integrante de unos 120 coenzimas (Jeejeebhoy 1983)^{328...}. Como componente de los puntos ac tivos enzimáticos, se encuentra presente en: Enzimas hidrolíti- cos (anhidrasa carbónica, carboxipeptidasas, fosfatasa alcalina), Deshidrogenasas (alcohol deshidrogenasa, glutamato deshidrogena- sa, láctico deshidrogenasa, malato deshidrogenasa...), Activado- res enzimáticos (arginasa, enolasa, histidina desaminasa, pepti- dasas...).

Actúa, desarrollando un importante papel, sobre la síntesis y degradación de los ácidos nucleicos; componente de la DNA y RNA polimerasas (Shin 1968)^{616...}, de la timidinacinasas (Kirchgessner 1976)^{357...}, enzimas que representan un papel central en el meta- bolismo de los ácidos nucleicos y por ende, en el metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas.

Influye en el metabolismo glicídico, no sólo por mecanismos en zimáticos sino también por vía hormonal, al formar parte de los procesos de cristalización de la insulina en las células β pan- creáticas.

Como integrante de las lipasas, participará en la regulación del metabolismo lipídico.

Su gran trascendencia biológica derivaría, eminentemente, de sus actuaciones sobre la síntesis proteica, expresada por: El crecimiento corporal, la fertilidad, el nivel plasmático de pro-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

teínas, la inmunidad celular, la cicatrización de las heridas y el crecimiento del cabello (Jeejeebhoy 1983)^{3 2 8 . . .}. Lo que nos permitiría comprender los profundos cambios que pueden acarrear las situaciones persistentes de deficiencia de Zn, lo que unido a su papel de controlador de los procesos fisiológicos intracelulares, al regular la actividad de los enzimas Zn-dependientes, nos daría el perfil general de su funcionalidad como oligoelemento.

El cuadro clínico de deficiencia de Zn varía según el grado de depleción orgánica: Media (oligoespermia, pérdida de peso, hiperamonemia), Moderada (retraso del crecimiento, hipogonadismo masculino, cambios cutáneos, anorexia, letargo mental, retraso en la cicatrización de las heridas, anormalidad en los sentidos del gusto y el olfato, adaptación anómala a la obscuridad), Severa (dermatitis bullosa-pustular, alopecia, diarrea, desordenes emocionales, pérdida de peso, infecciones intercurrentes, muerte). Hasta hace relativamente poco tiempo, la única prueba inequívoca de la deficiencia de Zn, consistía en su administración y posterior observación de la inversión específica de los síntomas clínicos. En la actualidad, gracias a los avances experimentados por las técnicas bioquímicas y cinéticas, se dispone de una serie de determinaciones que permiten identificar su depleción antes de la aparición de la sintomatología clínica, es decir, en la fase de deficiencia bioquímica (véase pg. 403).

Entre las determinaciones que nos permitirían detectar una depleción orgánica precoz de Zn, cabe destacar: a) Niveles plasmáticos de Zn, de escasa valía, dado que el Zn plasmático constituye menos del 1% del contenido total corporal (véase Fig. II-79). Por otro lado, los dinteles plasmáticos de Zn están influencia-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dos por múltiples factores (distribución intracelular predominante, fracciones plasmáticas diversas, cociente albúmina/globulinas, tipo y forma de alimentación, hora del día...) que ya en condiciones de normalidad, implican variabilidad fisiológica (0,82-1,15 mg/lt), lo que se intrincará en situaciones patológicas (hipoalbuminemia, grandes retenciones en hepatopatías (Sullivan 1976)^{6 4 1...}, presencia de neoplasias (Askari 1980)^{2 3...}). Niveles plasmáticos inferiores a los rangos normales no siempre serán indicativas de situaciones deficitarias en Zn, ante la existencia de una pléyade de causas productoras de decremento del Zn plasmático sin depleción orgánica del mismo. Prasad (1982)^{5 3 9} opina que las determinaciones plasmáticas del Zn, deben ser complementadas con su determinación en el interior de linfocitos y leucocitos neutrófilos, que guardan una mayor correlación con el contenido corporal total de este elemento traza, permitiéndose de este modo establecer la posible deficiencia del zinc. b) Determinación de albúmina y proteína ligada al retinol (RBP) en plasma, que reflejarían la síntesis proteica específicamente plasmática, y que en pacientes deficitarios en Zn se encontrarían disminuidas. c) Actividades enzimáticas en sangre, de equipos enzimáticos Zn-dependientes. Se ha demostrado que la actividad de tales enzimas se ve afectada de manera adversa en tejidos deficitarios en Zn. Bos (1977)^{6 1...} utilizó determinaciones de fosfatasa alcalina, enzima que más consistentemente disminuye en los estadios de depleción de Zn. Prasad (1976)^{5 3 4} estudia el comportamiento de la fosfatasa alcalina, la carboxipeptidasa y la timidínquinasa concluyendo que estos enzimas son los más sensibles ante la deficiencia del Zn. Contrariamente, Jeejeebhoy (1983)^{3 2 8...} afirma que los síndromes de deficiencia de Zn no pueden ser identificados a través de los decrementos de cualquiera de los enzimas Zn-depen-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dientes, opinión compartida por otros autores (Cardona 1983)^{86.}
d) Balances de Zn, mediante su cuantificación en las tres fracciones plasmáticas conjuntamente con determinaciones en hematíes, heces, orina y cabellos. Dado que las concentraciones plasmáticas de Zn pueden disminuir sin ello evidenciar, necesariamente, una depleción orgánica (véase pg. 411), un concordante decremento de sus dinteles en hematíes, orina y cabellos constituirían un buen parámetro para objetivar una situación deficitaria, pues el "turn-over" de este oligoelemento en globulos rojos y cabello es muy lento (Prasad 1976)^{535.}; concentraciones de Zn en cabello menores de 159-175 mcg/g serían indicativas de una deficiencia crónica.

Por lo tanto, el mejor método del que actualmente se dispone para valorar la homeostasis corporal del Zn no es único, sino multidisciplinario: Niveles plasmáticos- Niveles urinarios- Niveles de fosfatasa alcalina- Cuantificación en heces y cabellos.

Desde hace décadas, se ha prestado interés a las modificaciones de la homeostasis del Zn inducidas por la intervención quirúrgica. Henzel, en 1967^{297.}, señaló un aumento de la eliminación urinaria del Zn postoperatoriamente, interpretándolo como una consecuencia de la agresión operatoria sobre la función renal o como el resultado de la destrucción celular provocada durante la intervención. Sin embargo, en el estudio de Kahn (1969)^{338.} se objetivó una disminución del Zn plasmático así como de su excreción urinaria en el periodo postoperatorio inmediato, incrementándose ambas variables a partir de la primera semana de la agresión. En opinión de Balibrea (1975)^{29.}, cabría la posibilidad de una acumulación anómala de Zn en los tejidos de la zona operatoria, que ulteriormente serían movilizados elevándose

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

por este mecanismo, el dintel plasmático y la excreción urinaria del mismo.

* Las alteraciones endocrinometabólicas inherentes al acto quirúrgico podrían favorecer, u originar, la disregulación del metabolismo del Zn en base a: La existencia de un neto catabolismo proteico a nivel muscular y dado que el contenido en Zn del músculo es elevado ($227 \pm 20,2$ ug/g peso seco), representando un 60% del contenido total de Zn, se produciría una masiva liberación de metaloproteínas contenedoras de zinc. Lo que implicaría una formación y puesta en circulación de productos degradativos tales como complejos peptídicos de Zn o complejos de aminoácidos con Zn, con elevación de la fracción III de Fell o fracción ultrafiltrable, que desbordaría la capacidad de reabsorción tubular renal y, la eliminación de los excedentes por la orina, con valores de zincuria superiores, en ocasiones, a 0,5 mg/día que podría conllevar una depleción orgánica (Prasad 1982).⁵³⁹

Lo que ocurriría a pesar de la aparente disminución del Zn en el plasma, pues se elevaría la fracción I unida a la proteína de fase aguda alfa-2- macroglobulina (cuyas concentraciones plasmáticas no se alteran significativamente aun cuando las concentraciones totales disminuyan de modo intenso (Adham 1977)^{1.....}) y decrementaría la fracción II unida a la albúmina, tal vez bajo la influencia de la ACTH (Falchuk 1978)^{197..}, con una redistribución del oligoelemento entre las tres fracciones plasmáticas de Fell.

Complementariamente, los fenómenos de lipólisis inducirán elevación de los cetoácidos, que pudiendo formar quelatos estables elevarían la proporción de la fracción III de Fell, ultrafiltrable (Spencer 1970)^{632..}.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Por último, la existencia de fístulas enterocutáneas o situaciones quirúrgicas que demanden drenajes externos, condicionarán pérdidas suplementarias de Zn, condicionadas por el nivel al que se localicen (Wolman 1979)^{698...}. Así, la aspiración nasogástrica supone una pérdida de 1 mg/lt, fístulas intestinales altas 3-5 mg/día, fístulas intestinales bajas o líquido diarreico del orden de 15-30 mg/día, datos que deben ser tenidos en cuenta en el caso de pacientes con resecciones intestinales con síndrome diarreico, puesto que dependerá de la cantidad de intestino remanente intacto (Jeejeebhoy 1982)^{327...}.

3.5.3. EL COBRE

El contenido corporal total de cobre se estima en unos 80-100 mg (Yoyeux 1980^{712...}, Scheinberg 1969^{591...}), aun cuando existen otros valores mencionados en la literatura que difieren entre sí, lo que indicaría la multitud de factores que influyen en tales determinaciones, para un adulto de 70 Kg de peso corporal.

El cobre se encuentra ampliamente distribuido por los diferentes tejidos orgánicos, con máximas concentraciones en el hígado y el cerebro mientras que en el músculo solamente alcanza cotas de 5,4 ug/g, realmente bajas. No obstante, la gran masa músculo-esquelética contiene el 50% del cobre total, frente al 10% localizado en el hígado y el 8% en el cerebro (zonas pigmentadas).

En la Fig. II-80 se resume la distribución orgánica del cobre en el cuerpo humano.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

DISTRIBUCION ORGANICA DEL COBRE

Músculo esquelético	50%
Sangre	25%
Hígado	10%
Cerebro	8%
Riñón	4%
Corazón, páncreas, médula ósea	3%

Fig. II-80.

Desde un punto de vista topoquímico, en la estructura ultramicroscópica celular, serán las mitocondrias, núcleo, retículo endoplásmico, ribosomas, microsomas y líquido sobrenadante, los lugares donde se acumulará el cobre.

La homeostasis del cobre en los adultos, está regida por su absorción que, regulada por la metionina, tiene lugar en estómago y duodeno, en un porcentaje del 30-32% (0,6-1,6 mg) (Cartwright 1964)^{93...} y con interacciones importantes con el Fe y el Zn.

El cobre absorbido es transportado hasta el hígado, unido principalmente, en forma reversible, a la albúmina y en menor proporción a los aminoácidos. A nivel hepático se combina con diferentes proteínas (las metalotioneínas se encuentran definitivamente implicadas en la célula hepática, especialmente cuando la acumulación hepatocítica es alta, y, con mucha probabilidad, los mismos principios son aplicables a la célula intestinal (Weiner 1979)^{684..}).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

A partir de la víscera hepática, el cobre es liberado en su mayor parte (90%) en forma de ceruloplasmina (α_2 -globulina) que contiene ocho átomos de Cu inintercambiables (Sternlieb 1961)⁶³⁷. La fracción restante (10%), o no ceruloplasminica, se encuentra unida, menos intensamente, a la albúmina y a los aminoácidos séricos (Henkin 1974)^{295...}, constituyendo la porción que se encuentra en equilibrio dinámico con el cobre tisular, es decir, auténtica forma de transporte plasmático del Cu, por lo que se la considera el componente nutricional más importante (Borovansky 1976)^{60...} como biodisponible para la síntesis de enzimas tisulares y otras diversas proteínas (en circunstancias patológicas la proporción de Cu intercambiable puede aumentar (Sarkar 1983)^{586...}). El cobre se enlaza a la albúmina con una estequiometría 1/1, habiéndose propuesto (Peters 1967)^{518...} que el oligoelemento se uniría a los grupos $-NH_2$ terminales de los residuos de a.a.. así como al N del anillo imidazol de la histidina. El cobre también circularía unido a aminoácidos libres, entre los que la histidina sería el más representativo (Sarkar 1983)^{586...}.

En el hematíe, el Cu se encuentra básicamente (60%) en forma compleja del tipo eritrocupreína (superoxidomutasa) y el 40% restante unido a una proteína lábil no eritrocupreínica; su concentración (15,4 $\mu\text{mol/l}$) no se modificaría a pesar de una deficiencia dietética o un decremento de sus niveles plasmáticos.

En condiciones de normalidad, los estudios con Cu radiactivo (Bush 1955)^{79...} revelaron que, un 98% del cobre ingerido por vía oral se recupera con las heces, y solamente un 1-2% es excretado por la orina. La principal vía de excreción del cobre es la biliar (80%), pudiendo alcanzar valores de 0,5-1,3 mg/día, sin la existencia de una circulación enterohepática (al contrario que el manganeso) (Cartwright 1964)^{93...}; estimándose que la cantidad

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

total de Cu eliminado por las heces (excreción biliar + cobre no absorbido) oscilaría entre 2-5 mg/24h. Las pérdidas urinarias de este elemento traza son escasas (10-60 mcg/día) (Cartwright 1964)^{93...}, en unión con los aminoácidos (histidina y cisteína principalmente) e independientemente de las ingestas orales. Como puede apreciarse, las semejanzas con el Zn son notables (véase pg. 408) pero con una diferencia esencial, el valor de la relación Excreción urinaria/Excreción biliar <1 (al contrario de lo que sucede con el Zn).

El "turn-over" de cobre se evalúa en unos 0,6-1,6 mg/día, basándose en estudios de balance en el ser humano (Klevay 1980)³⁵⁹.

Su importancia fisiológica en el organismo derivará de los procesos fisiológicos en los que participa: Componente de determinados equipos enzimáticos y copartícipe en mecanismos biosintéticos.

- Forma parte estructural de la citocromo-C-oxidasa (oxidasa terminal de la cadena respiratoria, de importancia para la producción de energía, para la biosíntesis proteica y para el trabajo muscular), de la superoxidodismutasa, de la dopamina-β-hidroxilasa (implicada en la biosíntesis de la noradrenalina por la suprarrenal), de la monoaminoxidasa (implicada junto a la tirosina y la dopaminahidroxilasa en la síntesis, transformación e inactivación de los transmisores nerviosos), de la tirosinasa (responsable de la formación de melanina), de la lisiloxidasa (catalizadora de la desaminación oxidativa de la lisina en las cadenas polipeptídicas de la elastina).

- Interviene en la biosíntesis de la hemoglobina, habiéndose postulado tres mecanismos diferentes: a) Como facilitador de la absorción del hierro. b) Como estimulador de los equipos enzimáticos que rigen las vías sintéticas del hemo y de la globina. c)

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Como movilizador del hierro almacenado.

De "facto", la ceruloplasmina es una peroxidasa, capaz de oxidar el ión ferroso (Fe^{++}) a ión férrico (Fe^{+++}), estado redox necesario para que pueda enlazarse a la transferrina (forma de ser transportado el hierro a las estructuras tisulares. Es decir, la deficiencia de Cu implicaría una deficiencia condicionada de Fe (Lee 1976)^{381...}. Osaki (1971)^{492...} esquematizó la interrelación Fe-Cu en la hipótesis siguiente: El Fe se encontraría en la superficie celular (mucosa intestinal, parénquimas, sistema retículo endotelial...) en forma ferrosa que sería oxidada a forma férrica por actuación enzimática de la ceruloplasmina, el ión férrico formado se uniría a la apotransferrina para dar origen a la transferrina.

Estudios en pacientes afectos de la enfermedad de Wilson (trasplante metabólico hereditario) demostraron que, característicamente, se hallaba hiperceruloplasminemia (Cartwright 1962)^{92...}, no siendo frecuente el estado anémico y con una movilización normal del Fe plasmático (O'Dell 1976)^{487...}, lo que dió lugar a pensar en la existencia de, al menos, otras dos peroxidases plasmáticas - no ceruloplasminicas- y que probablemente, regularían los flujos de hierro en esta enfermedad (Williams 1974)^{688...}; existiendo pruebas de que una de estas peroxidases (peroxidasa II) contiene Cu (Topham 1975)^{650...}.

Según parece, el Cu puede tener también otras funciones en la hematopoyesis: Se piensa que es fundamental en el desarrollo del reticulocito (O'Dell 1976)⁴⁸⁷. Una deficiencia de Cu puede causar la utilización defectuosa del Fe (formación del grupo hemo en el interior del normoblasto (Lee 1976)^{381...}).

- Participa en la biosíntesis de los fosfolípidos de las membranas mielínicas del sistema nervioso central. En la ataxia neona-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tal de los cordones (Underwood 1962)^{656..} se objetiva aplasia de la mielina y necrosis celular, junto a degeneración de las fibras nerviosas en el tronco cerebral y médula espinal; entidad clínica claramente ligada a la deficiencia de Cu (Fisher 1975)²¹¹

Las anormalidades clínicas derivadas de los estados deficientes de Cu, con unas bases fisiopatológicas bien fundamentadas (O'Dell 1982)^{488..}, serían de índole diverso: Neurológicas (letargo, hipotonía...), Esqueléticas (cambios escorbúticos de los huesos), Hematológicas (cambios morfológicos de la médula ósea, anemia, leuco-neutropenia...).

Los valores aislados de niveles plasmáticos de cobre no constituyen un parámetro absolutamente fiable para establecer, con evidencia, su depleción; pues, al igual que ocurre con el Zn (pero en menor grado), los dinteles en plasma se encuentran influenciados por diversidad de factores (Azkari 1980)^{230..}. No obstante, niveles de cupremia por debajo del límite inferior de la normalidad (11,5 $\mu\text{mol/l}$) coincidentes con baja concentración de ceruloplasmina, podrían considerarse como indicativos de una depleción orgánica de este elemento traza (Cu). Al respecto, conviene resaltar que, la deficiencia bioquímica (hipocupremia) se presenta la mayoría de las veces sin las manifestaciones clínicas características, lo que induciría a pensar en una correlación entre los síntomas, el grado de depleción cuprémica y la duración de la misma.

Durante la agresión quirúrgica se producen, en principio, menos modificaciones cuantitativas en la excreción diaria de Cu que en el caso del Zn (Jiménez Torres 1984)^{330..}. Sin embargo, la excreción urinaria puede incrementarse hasta el 800% durante los primeros días del postoperatorio (535 $\text{mcg}/24\text{h.}$).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

* Las alteraciones del metabolismo del Cu en el transcurso de la agresión quirúrgica, expresadas por una mayor excreción urinaria de este oligoelemento, podrían reconocer, en principio, un doble origen: a) Liberación masiva de Cu al torrente circulatorio, a partir de los procesos proteolíticos a nivel muscular. b) Biosíntesis "relativamente" insuficiente de ceruloplasmina a nivel hepático.

Los procesos proteolíticos a nivel muscular, característicos de la intervención quirúrgica, drenarían grandes cantidades de Cu a la circulación sanguínea, donde se unirían a las fracciones proteicas transportadoras no ceruloplasminicas (albúmina y aminoácidos), con predominio de los complejos Cu-a.a. ante la utilización orgánica de la albúmina en tan singular circunstancia, para ser conducido a la víscera hepática.

A nivel hepático, aun cuando la biosíntesis de la ceruloplami-na se encontraría activada, como reactante de fase aguda, posiblemente a través del mediador leucocitario endógeno (MLE), se produciría una desproporción temporo-cuantitativa entre las cantidades de ceruloplasmina neosintetizada y la oferta del oligoelemento (en forma de complejos Cu-a.a.), con un neto incremento plasmático del Cu en plasma, unido a aminoácidos, que serían eliminados por el aparato excretor renal al tratarse de fracciones ultrafiltrables.

La coexistencia de una neosíntesis ceruloplasminica incrementada, aunque insuficiente para "neutralizar" la globalidad de los átomos de cobre liberados por el músculo, y de una oferta elevada de Cu, podría justificar unas alteraciones cuantitativas moderadas de este elemento traza durante la intervención quirúrgica.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.5.4. EL CROMO

Los depósitos corporales de cromo en un individuo adulto se evalúan globalmente en unos 6 mgr., cantidad que se decremen- ta paulatinamente con la edad. Este hecho fisiológico, ha sido considerado por diversos autores (Prasad 1978^{537..}, Mertz 1982^{437..}, Jeejeebhoy 1983^{328..}) como el fundamento de la intoleran- cia senil a la glucosa.

El cromo se distribuye ampliamente por los tejidos orgánicos, siendo el hígado, los riñones y el cerebro donde alcanza sus má- ximas concentraciones.

La absorción del Cr, según parece, ocurre en los tramos altos del intestino delgado (mientras que las sales inorgánicas se ab- sorben débilmente, los cromatos se captan de modo intenso), de- biendo primero ser reducido a la forma de ión Cr^{+++} .

De acuerdo con los estudios de Hopkins y Schwarz^{307..}, se admi- te que el cromo circula por el compartimento plasmático bajo dos formas: Enlazado a la transferrina (β -globulinas) como catión Cr^{+++} . De otra forma no bien definida, probablemente unido al factor de tolerancia a la glucosa (FTG), o ligado a otras proteí- nas plasmáticas a través de la glicina, la serina o la metionina (Yoyeux 1980)^{712..}. Admitiéndose en la actualidad, que únicamen- te el Cr^{+++} permanece en el plasma para su utilización biológica siendo las restantes fracciones excretadas. Los niveles plasmáti- cos de cromo, en adultos sanos, se cifran en 0,096-1,73 $\mu\text{mol/l}$ (4,99-89,96 $\mu\text{g/l}$), no pareciendo existir un equilibrio dinámi- co entre el Cr plasmático y los depósitos tisulares del mismo.

La mayoría (90%) del cromo contenido en el organismo se excre- ta por vía renal (Kingsnorth 1984)^{352..}, evaluándose sus pérdi-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

das, normalmente, en unos 0,096-0,192 mmol/día (5,9-10 mcg/día) cantidades que pueden incrementarse en determinadas circunstancias (pacientes diabéticos insulino-dependientes, glucosurias, nutriciones parenterales mal controladas...). Su eliminación por las heces es despreciable (si bien no ha sido exactamente cuantificada), pudiendo también ser perdido por los cabellos.

La única función fisiológica específica, conocida hasta el momento actual, para este oligoelemento es la de constituir el cofactor de la insulina (Prasad 1978)^{537..}, desempeñando una función biológica esencial en el metabolismo intermediario de los glúcidos y en la biosíntesis proteica, a través de la activación insulínica. Como cofactor de la insulina, es el componente primordial del llamado factor de tolerancia a la glucosa (FTG), complejo estructural formado por dos moléculas de ácido nicotínico por átomo de cromo, además de residuos de ácido glutámico, cisteína y glicina. El FTG es un cofactor para la acción periférica de la insulina, merced a la formación de puentes disulfuro (S-S) entre la hormona pancreática y grupos SH- de las membranas celulares, favoreciéndose la penetración de glucosa al espacio intracelular (Doisy 1976)^{164..}. Por lo que el Cr participaría activamente en el metabolismo de los glúcidos, en el de los lípidos (facilita la captación de ácidos grasos y del colesterol por el hígado) y en el de las proteínas.

La deficiencia orgánica de cromo se va a caracterizar por: Hiper-glucemia, pérdida de peso, neuropatía periférica y confusión, hipercolesteremia. Su deficiencia también deberá ser considerada como uno de los múltiples nutricionales con influencia en enfermedades cardiovasculares, deterioro de la tolerancia a la glucosa, niveles elevados de insulina circulante, hipercolesterolemia y, por extensión, a todas las situaciones clínicas donde una in-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

explicable resistencia a la insulina sea desarrollada (Mertz 1982) .

Según Jeejeebhoy (1983)^{328..} y Kingsnorth (1984)^{352..} dado que los niveles plasmáticos de Cr son indicadores imprecisos de la cantidad corporal de este elemento traza (Golden 1981)^{249..}, el mejor índice de deficiencia sería la cantidad de Cr excretado en la orina de 24 horas junto con el aclaramiento de glucosa (entre 30-120 minutos) tras una sobrecarga oral o parenteral; de forma que, una disminución de la eliminación urinaria de Cr unida a un aumento en el aclaramiento de glucosa constituirían criterios suficientes para establecer un estado deficitario en cromo.

* Durante los primeros momentos de la intervención quirúrgica (fase de reflujo o "ebb face") se produciría un mayor consumo del factor de tolerancia a la glucosa (FTG), puesto que el Cr facilita el enlace de la insulina en los receptores insulínicos de las membranas celulares de los tejidos "diana", como puede demostrarse con la evolución temporal de las gráficas de insulinemia intraoperatorias (véase pg. 134). En estadios posteriores (fase de flujo o "flow face"), bien podría presentarse una situación deficitaria en Cr que al margen de otros factores ya expuestos, dilucidaría, en parte, los hallazgos de: Niveles elevados de insulina circulante (véase pgs. 134-135), resistencia periférica a la insulina (véase pg. 139), hiperglucemia e intolerancia a la glucosa (véase pg. 193) e hipercolesterolemia (véase pg. 258). Todos ellos presentes concomitantemente durante la agresión quirúrgica y las situaciones clínicas de déficit orgánico de cromo.

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

3.5.5. EL SELENIO

El selenio es un oligoelemento "discutible" por cuanto no sólo ha cambiado su enfoque científico en la última década, sino que aún en la actualidad no tiene un puesto exactamente definido en el contexto nutricional. Prasad (1978)^{538..} escribía "... su esenciabilidad en el hombre no ha sido probada ...", por el contrario, Robinson (1982)^{555..} le denomina "nutriente milagroso". El papel del Se en la nutrición humana halló su vector clarificador, cuando en 1979 el grupo investigador de la enfermedad de Keshan (cardiomiopatía endémica de la China) afirmó que el déficit de selenio era el factor etiológico fundamental de dicho padecimiento patológico (Robinson 1982)^{555..}. En consecuencia, el Se se instauraba como un elemento traza esencial para el hombre de acuerdo con los criterios de Mertz y Cotzias (véase pg. 398).

El Se se encuentra presente en la totalidad de las células orgánicas, presentándose las máximas concentraciones en el hígado, el riñón, el páncreas y el músculo cardiaco (Prasad 1978^{538..}, Jeejeebhoy 1983^{328..}).

La absorción del Se se produce a nivel duodenal, tanto en su forma orgánica como inorgánica, con marcadas diferencias en su biodisponibilidad; mientras los selenitos se absorben en un 44-70%, los selenoaminoácidos lo hacen en un 100% (la selenometionina utilizando el mismo transportador que la metionina).

A nivel plasmático, se enlaza primariamente con la albúmina y, previo paso por los hematíes, también puede circular unido a β -lipoproteínas. Su distribución por la unidad orgánica es muy rápida, siendo retenido en primer lugar por el hígado (convirtiéndose en dimetilselenio) y el páncreas, pasando, asimismo, a los

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tejidos para incorporarse a las proteínas (selenoaminoácidos) y, por supuesto, a la glutatión peroxidasa de los hematíes. Los niveles plasmáticos de selenio, en adultos normales, se sitúan en 30-950 mcg/lt (0,38-7,5 mmol/lt), aunque no existe unanimidad al respecto. El hecho de que se encuentre bajo formas distintas y en diferentes tejidos, quizá explique la variabilidad de sus semividas biológicas (el $T^{1/2}$ oscila entre 28 días para el Se presente en plasma, hasta 100 días para el existente en el músculo). Los autores asumen el postulado de que la concentración de selenio y los dinteles de glutatión peroxidasa plasmáticos guardan una estrecha correlación positiva con los niveles de Se contenido en la dieta, al igual que ocurre con dinteles plasmáticos de Se y la actividad enzimática de la glutatión peroxidasa intraeritrocítica (Lane 1982^{371...}, Hunt 1984^{320...}), pero cuando la concentración intraeritrocítica de Se disminuye por debajo de 0,14 ug/lt dicha correlación se va perdiendo gradualmente. Por todo lo cual, los niveles plasmáticos de selenio alcanzan un alto grado de significación clínica, al permitir la detección de estados deficitarios en este oligoelemento (Jeejeebhoy 1983^{328...}, Kingsnorth 1984^{352...}). Sin embargo, Jeejeebhoy (1983)^{328...} opina al respecto que dicho aserto debe ser contemplado en interrelación íntima con la vitamina E, puesto que se ha demostrado que valores inferiores a la normalidad (niveles plasmáticos de Se) no presentan la misma traducción clínica en todos los pacientes.

El selenio se excreta tanto por vía urinaria (en forma de ión trimetilselenono) como por las heces, con un claro predominio de la primera (orina) que es capaz de eliminar hasta el 50% del selenio administrado (Prasad 1978)^{538...}, mientras que la vía fecal no depende de la ingesta. Otros autores (Stewart 1978^{638...}, Levander 1981^{385...}) aportan cifras opuestas, asignando un porcenten

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

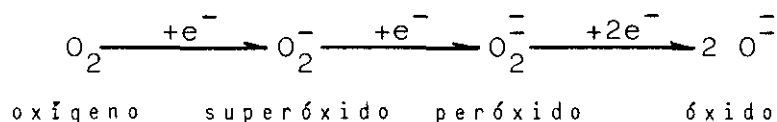
taje del 57-61% del total para las pérdidas fecales y a las urinarias entre 39-43%. En condiciones excepcionales de elevado aporte de selenio, los pulmones pueden eliminarlo en forma de dimetilselenio.

En la actualidad se admite que la homeostasis del selenio se mantiene, fundamentalmente, por la excreción urinaria de sus metabolitos, al ser la cantidad eliminada por esta vía proporcional a la concentración de selenio ingerida (véase pg. 425).

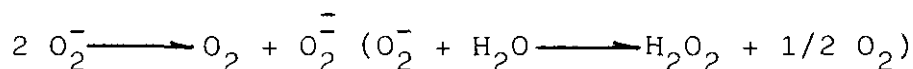
La única función biológica conocida, hasta la fecha, del selenio estriba en ser componente estructural de la glutatión peroxidasa (GP o GSH-Px), selenoenzima de Pm=80.000 formada por cuatro subunidades (tetrámeros) conteniendo cada una de ellas -como parte integrante de la molécula- selenocisteína, por tanto, cuatro átomos de selenio por mol (Rotruck 1972)^{5 6 7...}; existe otra GP no dependiente del selenio (Lawrence 1976)^{3 7 6...}. La funcionalidad de este enzima estriba en proteger a las biomembranas de la oxidación destructiva (peroxidación de los lípidos).

La base de estas aseveraciones se comprende al analizar las etapas mediante las que el O₂ es reducido en los sistemas biológicos:

Fase I: Reducción paulatina del oxígeno molecular



Fase II: Desproporción del superóxido

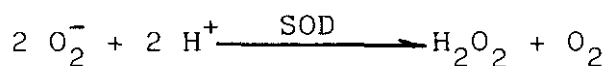


II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

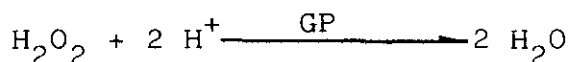
Fase III: Formación del radical hidroxilo



Fase IV: Desproporción del superóxido por la SOD^{*}



Fase V: Reducción del peróxido de hidrógeno por la GP



^{*} SOD: superóxido dismutasa

Tanto los superóxidos (O_2^-) como los radicales hidroxilos (OH^-) formados en este proceso bioquímico, pueden dañar a la célula en ausencia de un control intracelular adecuado de los mismos. En pacientes bien nutridos, las células contienen superóxido dismutasa (SOD) que desproporciona el superóxido a agua oxigenada (fase IV) y, este peróxido, es reducido a su vez a agua por intervención de la GP (fase V). Por lo tanto, la glutatión peroxidasa (GP) en conjunto con la superóxido dismutasa (SOD) controlan los niveles intracelulares de superóxidos y peróxidos. En consecuencia, la función fisiológica principal del selenio en los mamíferos es formar parte integrante del centro activo del enzima destructor de los peróxidos (GP), incluyendo cualquier hidroperóxido procedente de los lípidos, a través de su reducción a hidroxiácido. En este aspecto bioquímico se apoyaría Jeejeebhoy en su tesis de interrelación selenio-vitamina E (véase pg. 425), dado que la vitamina E -por su acción antioxidante- controla la formación de hidroperóxidos a partir de los residuos acil de los fosfolípidos (Prasad 1978)^{538...}.

La interrelación metabólica entre el selenio y la vitamina E resulta compleja y, probablemente, varía entre las distintas es-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

pecies animales. Se ha planteado que la vitamina E tendría un efecto antioxidante protector similar al del selenio (preservación de los tejidos frente al daño de los radicales libres y la peroxidación de los lípidos), pero mientras la vitamina E prevendría la formación de hidroperóxidos de lípidos (Hoekstra 1975)^{3 0 5 . .}

, el Se los convertiría, tras su formación, en alcoholes menos lesivos. Es posible que los aminoácidos azufrados interactuasen con este sistema metabólico, sirviendo como precursores del glutatión. Jeejeebhoy (1983)^{3 2 6} considera que la interrelación entre el selenio y la vitamina E es tan estrecha, que el déficit de uno de ellos puede ser corregido parcialmente mediante la administración del otro.

Existen datos recientes en el sentido de que los mecanismos de defensa de la peroxidación resultan mucho más complejos que la hipótesis propuesta por Hoekstra (1975)^{3 0 5}, dado que la GP no puede "atacar" los peróxidos de los ácidos grasos esterificados (McCay 1976)^{4 2 7 . .}, siendo necesaria la actuación previa de una estearasa para liberar los peróxidos de los ácidos grasos.

La deficiencia subaguda de selenio en el organismo se va a caracterizar por: Dolores musculares profundos, debilidad muscular y disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa. Una exacta aproximación al diagnóstico de déficit de Se se puede conseguir a través de sus niveles plasmáticos, de la actividad de la GP y, quizá también, con sus dinteles de excreción urinaria. Por otro lado, ha sido relacionada la deficiencia de selenio con una gran variedad de enfermedades crónicas del hombre (Robinson 1982)^{5 5 5 . .}: Malnutrición energético-proteica, Enfermedad de Keshan, Cáncer, Hipertensión, Arterioesclerosis, Cirrosis alcohólica, Artritis, Distrofia muscular, Fibrosis quística, Lipofuscidosis ceroides neuronal, Infertilidad, Envejecimiento, Catarata...

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Aunque en realidad se han publicado, hasta hace cinco años, solamente dos casos de este tipo (Johnson 1981^{333...}, Fleming 1982²²⁷

), ambos de evolución fatal y presentando cardiomiopatía; la necropsia permitió comprobar que en el corazón existían bajos niveles de selenio.

En 1984, Hunt^{320...} demostró en pacientes quemados, que la excreción urinaria de Se se encontraba aumentada hasta en un 21% sobre los niveles control.

Diversos autores, han reseñado incremento de las excreciones urinarias de selenio en relación con la agresión quirúrgica (Prasad 1978^{538...}, Levander 1981^{385...}), sin poder precisar el mecanismo exacto de tales elevaciones (hipoalbuminemia?, hemólisis, movilización de los depósitos tisulares?...).

3.5.6. EL COBALTO

El cobalto es un oligoelemento escasamente estudiado, al no existir evidencia de que, como ión inorgánico simple, pueda desarrollar alguna función biológica esencial diferente de la derivada de su participación como átomo central en el anillo cónico de la vitamina B₁₂.

La cantidad estimada de Co en el organismo humano es de unos 0,01 mg/Kg peso (Yoyeux 1980)^{712...}, aunque algunos autores (Blok 1974)^{56...} la cifran en 3 mg..

El cobalto es absorbido a nivel intestinal, previa unión a nivel gástrico con un factor intrínseco secretado por las células parietales, en proporciones muy bajas y en competitividad con el hierro, el zinc, el selenio (Kingsnorth 1984^{352...}; Kirchgessner

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

1982^{358...}).

Una vez absorbida la vitamina B₁₂, el coenzima celular de la B₁₂ se sintetiza en el organismo a partir de las cobalaminas (ciano, hidroxio...), almacenándose en el hígado.

Su excreción se produce por la bilis (Block 1974)^{56...} y por la orina (Laurence 1983)^{375...}. En las heces puede alcanzar concentraciones de hasta 1 mcg/día (Yoyeux 1980)^{712...}.

La homeostasis del cobalto es mantenida por su absorción, regulada por el factor intrínseco gástrico (Kingsnorth 1984)^{352...}.

La función fisiológica del cobalto deriva de su participación arquitectónica, como átomo central, en el anillo de corrina de la vitamina B₁₂, representando un 4% del peso molecular. El cofactor que se encuentra "in vivo" contiene, en lugar del grupo ciano (-CN), un grupo 5'-desoxiadenosina unido al Co. Este coenzima de la B₁₂ es el único compuesto órgano-metálico natural que se conoce, con una monopolica función a desarrollar, actuar como cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa (conversión de la metilmalonil-CoA en succinil-CoA)(Purcell 1979)^{541...}.

La deficiencia de B₁₂ en el organismo es susceptible de causar Anemia megaloblástica, Degeneración neuronal combinada subaguda, Anormalidades del tejido epitelial (especialmente del tracto digestivo), Neuropatía periférica y Demencia.

* En el contexto de las alteraciones metabólicas inherentes a la intervención quirúrgica, se ha de producir un incremento de las moléculas de metilmalonil-CoA procedentes de los procesos catabólicos de los lípidos y de los aminoácidos:

La β -oxidación de los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono originará moléculas de propionil-CoA (véase pg. 234)

* Opinión personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

proceso catabólico netamente favorecido en el transcurso de la agresión quirúrgica; hasta un 90% de los requerimientos energéticos pueden ser subsanados por las grasas (véase pg. 234).

La desaminación oxidativa de determinados aminoácidos (valina, isoleucina, metionina) conduce en su vía degradativa a la producción de propionil-CoA. Al menos entre un 12-16% de los substratos oxidados con fines energéticos durante la intervención quirúrgica serán ácidos amínicos (véase pg. 306), con claro predominio de la oxidación de BCAA a nivel muscular (véase pg. 311) que unido a unos niveles plasmáticos de metionina superiores a la normalidad, justificarían una hiperproducción de propionil-CoA (véase pg. 319) a partir del triunvirato valina-isoleucina-metionina.

Esta sobresíntesis de moléculas de propionil-CoA, a partir de lípidos y proteínas, deberán ser transformadas a metilmalonil-CoA (propionil-CoA-carboxilasa) y ulteriormente a succinil-CoA, compuesto intermediario del ciclo anfibólico de Krebs (véase pg. 212), auténtico engendrador de energía.

La transformación de metilmalonil-CoA en succinil-CoA precisa de la actuación enzimática de la metilmalonil-CoA-mutasa, enzima cobalto dependiente (véase pg. 430), que ante la elevada demanda de actuación bien podría inducir un estado de deficiencia bioquímica orgánica en cobalto, al igual que sucede con otros oligoelementos (deficiencia bioquímica previa a la deficiencia clínica).

3.5.7. EL YODO

El yodo debe ser considerado como un elemento traza esen-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

cial dadas las funciones bioquímicas que despliega en la unidad orgánica, al margen de sus indudables propiedades farmacológicas (bactericida, expectorante...).

El contenido corporal de yodo, en un hombre adulto sano, se evalúa en unos 10-20 mg., de los que un 70-80% se ubica en la glándula tiroidea (biosíntesis de la triyodotironina y de la tiroxina) mientras que el 20-30% restante se distribuye ampliamente por el resto de los órganos y tejidos. Pero su concentración a niveles extratiroideos es extremadamente baja (1 ó 2 mcg%), ya sea en forma orgánica (quelatos) como inorgánica (yoduro).

La absorción del I se efectúa a lo largo del tracto gastrointestinal, en forma de yoduros (otras formas químicas deben reducirse a yoduro para poder ser absorbidas), de modo rápido e intenso, apareciendo muy escasamente en las heces.

A nivel sanguíneo, se puede detectar como yodo orgánico enlazado a las proteínas plasmáticas (proteico y hormonal) y como yodo inorgánico (yoduros). Su nexo de unión a las proteínas plasmáticas se realiza, principalmente, a través de la tiroxina.

La excreción del I se realiza de modo mayoritario por la orina (18-500 mcg/día), en menor proporción por las heces (6,7-42,1mcg al día) y escasamente por el sudor.

El pool orgánico total de yodo está constituido por el existente en la globalidad del espacio extracelular, más el almacenado en las áreas selectivas de concentración (tiroides, glándulas salivares...), con un rápido equilibrio dinámico entre ambos compartimentos. Pudiendo ser considerados, en el metabolismo del yodo, tres niveles diferentes: Plasmático, intratiroideo y tisular. En adultos sanos, el aclaramiento total del "pool" de yodo se produce a una velocidad de 50 ml/minuto, con una contribución renal de 2/3 y tiroidea de 1/3.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Su trascendental papel fisiológico deriva de formar parte estructural de las hormonas tiroideas, triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), de múltiples efectos biológicos sobre el organismo (véase pg. 120).

El déficit orgánico de yodo, se manifestará por un estado de hipotiroidismo y bocio.

Durante la intervención quirúrgica, las posibles alteraciones en el metabolismo del yodo, lógicamente, seguirán un comportamiento paralelo a las de las hormonas tiroideas (véase pg. 114).

3.5.8. EL MANGANESO

El manganeso fué el primer oligoelemento que se informó como nutriente esencial para el crecimiento y reproducción de las ratas (Hurley 1982)^{321...}. Anecdóticamente, sus posibles funciones biológicas en el hombre aún no están claramente definidas (Jeejeebhoy 1983)^{328...}.

La cantidad total de manganeso, en un hombre adulto, se estima en unos 10-20 mg. (1/5 del total del Cu y 1/100 del total de Zn) alcanzándose las concentraciones más elevadas en huesos (2-3 mcg por gramo de peso fresco) y en hígado (2 mcg/gr). A nivel óseo, resulta imprescindible para la estructuración arquitectónica normal de dicho tejido (Lang 1965)^{372...}. En su ubicación intracelular, se localiza, básicamente, en el espacio intramitocondrial.

La absorción del Mn se produce en "locus" no determinados del tracto gastrointestinal, por un mecanismo análogo al del Fe, el Co... por lo que se producen interacciones negativas entre los mencionados elementos traza, así como con fosfatos, carbonatos..

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lo que podría justificar unas fluctuaciones (3-50%) amplias en su absorción (Bertinchamps 1966^{44...}, Kingsnorth 1984^{352...}).

Una vez absorbido, el Mn circula por el plasma unido a una β -globulina, rápidamente captada por la mitocondria y, a menor velocidad, por el núcleo celular, estableciéndose un equilibrio dinámico entre los compartimentos plasmático e intracelular.

La excreción del Mn se realiza por el tracto digestivo (bilis en conjugación con la bilirrubina), pudiendo alcanzarse en heces concentraciones de 3-4 mg/día. En situaciones anómalas (sobrecarga, alteraciones biliares...) puede utilizar otras vías excretoras alternativas, entre las que la renal resulta prioritaria de modo absoluto (0,8-1 mcg/día); según parece, la vía biliar eliminaría más del doble que la vía renal, dado que el cociente entre excreción urinaria/excreción biliar se sitúa entorno al 0,42 (Jiménez Torres 1984)^{330...}.

Las funciones fisiológicas desplegadas por el manganeso en el organismo humano, revisten un cierto cariz criptográfico. A semejanza de otros oligoelementos, es cofactor de un gran número de enzimas, pero la actividad de los mismos no se ve afectada por los estados de deficiencia, lo que en cierta manera le restaría especificidad en su funcionalidad. No obstante, en la actualidad no se duda de la importancia del Mn en la actuación enzimática de las glicosiltransferasas, catalizadoras de la reacción:

UDP-azúcar-nucleótido + aceptor \longrightarrow producto(-azúcar) + UDP

de importancia para la biosíntesis de glicoproteínas. Asimismo, el manganeso forma parte de dos metaloenzimas: Piruvato carboxilasa (piruvato \longrightarrow oxalacetato), iniciadora de la síntesis de glícos a partir del piruvato. Superoxidodismutasa (dismutación del radical libre superóxido a H_2O_2 y H_2O). En ambos procesos, una

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

vez más, el Mn no parece ser específicamente necesario.

Otras funciones en las que interviene el Mn serían los metabolismos de glúcidos y de lípidos (Underwood 1977)^{6 5 7...}, en donde tampoco se han podido establecer con rigor las correlaciones Mn-actividad, lo que dificulta su extrapolación y asignación de deficiencias en este oligoelemento con determinadas situaciones bioquímicas y/o clínicas.

El déficit de manganeso en el hombre, se relaciona con: Pérdida de peso, dermatitis, ataxia, anormalidad en el crecimiento, alteraciones en el metabolismo de las grasas y en el ciclo de Krebs, modificaciones en el color de los cabellos... (Doisy 1974)^{1 6 3}. Muchos de los cuales, podrían ser explicados a través de la síntesis de los mucopolisacáridos (Russell 1983)^{5 7 1...}.

De lo único que no parece existir dudas, con respecto al metabolismo-deficiencias del Mn, sería el importante papel representado por el circuito enterohepático para la manganesemia en los tejidos; lo que constituiría un mecanismo homeostático mayor, frente a los procesos de absorción y excreción.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

4. Alteraciones inmunológicas

El stress físico provocado por la agresión quirúrgica, va a resultar uno de los mayores retos a los que se verán sometidos los mecanismos homeostáticos orgánicos, con implicación de órganos, aparatos y sistemas de la unidad corporal.

El sistema inmunológico forma parte integrante de la respuesta endocrino-metabólica que se desarrolla a consecuencia de la intervención quirúrgica. La puesta en marcha de los fenómenos inmunológicos, es el resultado, entre otros factores, de la aplicación brusca de la anestesia y de la creación de una herida quirúrgica sin pródromos previos (Blackburn 1977)^{55...}.

En el individuo sano, los cambios fisiológicos-bioquímicos inherentes al acto quirúrgico darán lugar a la cicatrización de la herida, al control de la posible infección y a la recuperación "ad integrum" del individuo (Cohen 1977^{108...}, Miller 1977⁴⁷).

Cualquier tipo de agresión física (intervención quirúrgica, lesiones traumáticas, quemaduras...) dirigida a la unidad orgánica, va a inducir alteraciones en el sistema inmunoregulador, de neto cariz supresor (inmunosupresión), con afectación tanto de la respuesta inmune específica como de la respuesta inmune inespecífica, con predominio de disfuncionalidad en los fenómenos mediados por células con implicación de ramas aferente y eferente, de aparición precoz y duración transitoria, pues, en líneas generales, se vuelve a la eufuncionalidad inmunológica durante la semana siguiente al acto traumático; aun cuando en determinadas circunstancias (neoplasias, lesiones amplias, infecciones...), la inmunodepresión puede perdurar semanas e incluso meses.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Multitud de estudios, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, han descubierto y ratificado tales aseveraciones. Investigaciones efectuadas en pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante comprobaciones "in vitro" (Riddle 1967⁵⁴⁷., Bruce 1971⁷¹., Park 1971⁵⁰⁶., Cochran 1972¹⁰⁴., Han 1972²⁷⁸., Berembaum 1973⁴²., Cullen 1976¹²⁵., Kehlet 1977³⁴⁸....) e "in vivo" (Bancewicz 1972³⁰., Slade 1975⁶²²., Genetet 1982²³⁷....), e incluso en voluntarios sanos donantes de riñón (Slade 1975)⁶²²., evidenciaron que la intervención quirúrgica induce una profunda, pero pasajera, depleción de todas las poblaciones linfocitarias y monocíticas circulantes.

Por el contrario, algunos autores han sido incapaces de documentar la inmunosupresión postoperatoria, ya sea por la medición de la reactividad linfocitaria (Jubert 1973³³⁶., Espanol 1974¹⁸⁶., Vose 1976⁶⁷³., Rynahen 1977⁵⁷³., Cohen 1979¹⁰⁹., Payne 1984⁵¹¹.) o reacciones de hipersensibilidad retardada (Pietsch 1977)⁵²⁴., pruebas que fueron reportadas como invariables tras el acto quirúrgico. Incluso ciertos investigadores (Miller 1976⁴⁴⁶., Bolton 1979⁵⁸.) interpretan las linfopenias postoperatorias con un fenómeno de simple redistribución celular, al no hallar variaciones en la proporción de células T y B.

La etiopatogenia de la inmunodepresión postquirúrgica ha reconocido, y con elevada probabilidad reconocerá, diversos mecanismos hipotéticos:

- Anestesia

Si bien es verdad que los fármacos anestésicos inhiben, tanto "in vitro" como "in vivo" funciones importantes de los linfocitos, granulocitos y macrófagos (Brockner 1981)⁶⁶., no justifican "per se" la depresión inmunológica; dado que las alteracio-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

nes detectadas resultan mucho más persistentes que la presencia del fármaco en sangre (Slade 1975)^{622...}, no siempre ha podido de mostrarse en experimentación animal (Cooper 1974)^{115...} y no parece existir una estrecha correlación entre la duración de la intervención-dosis de fármacos anestésicos y las alteraciones linfocitarias observadas (Riddle 1967^{547...}, Berembaum 1973^{42...}).

- Intensidad del traumatismo

El grado de trauma quirúrgico ha sido valorado de modo adverso, bien positivamente (Berembaum 1973)^{42...} o sin evidencia de diferencias significativas (Riddle 1967^{547...}, Genetet 1982^{237...}). E incluso se ha especulado sobre un paralelismo entre la región anatómica agredida quirúrgicamente y el grado de supresión inmune subsecuente, de forma que las intervenciones intraabdominales resultarían más inmunosupresoras que las actuaciones quirúrgicas extracelómicas (Roth 1976^{566...}, Yeu-Tsu Lee 1978^{704...}).

- Hormonas

Los efectos del cortisol sobre los linfocitos fueron puestos de manifiesto por Fauci (1974^{199...}, 1975^{200...}, 1975^{201...}). Las elevadas tasas de cortisol existentes en el transcurso de la intervención quirúrgica (véase pg. 100) podrían explicar, al menos en parte, las alteraciones inmunitarias constatadas. Resultando altamente probable que la duración del trauma operatorio, en relación con la secreción del cortisol, tuviera un efecto paralelo en el fenómeno de la depresión de la inmunidad celular; así, los trabajos de Roth (1976)^{566...} pusieron de manifiesto que las alteraciones eran mayores en las intervenciones de más de tres horas de duración que las que se efectuaban en menor tiempo.

Humphrey (1969)^{318...} demostró que los corticoides adrenales se incrementaban en sangre durante el periodo preoperatorio inmediato, atribuyendo el aumento de su secreción al estado de ansiedad

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

que conllevaba tan singular vivencia personal. Hallazgos semejantes refiere Slade (1975)^{6 2 2 . .} en sus experiencias con pacientes sanos donantes de riñón, en los que observó un discreto descenso de los parámetros inmunitarios con respecto a las personas del grupo control.

En un sentido inverso, Cochran (1972)^{1 0 5 . .} trabajando con animales previamente adrenalectomizados, constató una inmunosupresión postquirúrgica. Park (1971)^{5 0 6 . .} no consiguió corregir las pruebas linfocitarias "in vitro" anómalas con la utilización de plasma homólogo procedente de donantes voluntarios sanos. Los cambios postquirúrgicos detectados en los niveles plasmáticos del cortisol tienen una duración efímera, habiéndose comprobado por ende que la depresión ejercida por el cortisol sobre la respuesta blastogénica linfocitaria no es duradera (Berembaum 1973)^{4 2 .}. Circunstancias todas ellas que hacen suponer que los corticoides por sí solos no serían los responsables del fenómeno de inmunodepresión (Cochran 1972^{1 0 5 . .}, Berembaum 1973^{4 2 . . .}, Slade 1975^{6 2 2 . .}, Kehlet 1977^{3 4 8 . .}).

- Activación de células supresoras

En 1976, Munster^{4 6 7 . .} apuntó la posibilidad de una activación de células T supresoras, que minimizarían las reacciones autoinmunes a antígenos expuestos tras la cirugía. Ulteriormente, Wang (1980)^{6 8 1 . .} afirmaba que un procedimiento quirúrgico mayor, o un proceso traumático controlado, se asocia con supresión de la actividad celular. En la misma línea de pensamiento, Lundy (1983)^{4 0 0 . .} desarrolló la siguiente hipótesis: Diversos disparadores (grandes quemaduras, politraumatismos, intervenciones quirúrgicas amplias...) cuyo común denominador radicaría en la lesión tisular local junto a una respuesta inflamatoria, liberarían un factor(es) sistémico(s) que, directa o indirectamente, activaría

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

las células supresoras T, que en actuación interactiva con los macrófagos producirían un mayor grado de supresión inmunitaria celular. Lo que entroncaba de modo idóneo con la idea de que un mediador soluble pudiera inducir a las células normales a desarrollar actividad supresora (Rao 1980)^{544..}, conducente a un estado de anergia, ampliamente demostrada en pacientes quirúrgicos (Tarpley 1977^{645..}, Mannick 1979^{418..}, Miller 1979^{448..}...). No obstante, dada la complejidad del sistema supresor resulta muy improbable que una sólo población celular estuviera incriminada como llave de la inmunodepresión.

- Factores séricos

Ya en 1974, Hume^{317..} intuyó la existencia de determinados factores séricos que, en situaciones de stress o de hipersecreción corticosteroidea, serían capaces de inhibir las pruebas de cultivos mixtos de linfocitos (MLC). Será Schoenenberger (1975)⁵⁹⁵ quien demuestre la existencia real de sustancias inmunosupresoras, a nivel de los tejidos dañados durante el acto quirúrgico, deslindándolas de los posibles efectos deletéreos que sobre el sistema inmunitario pudieran ejercer los reactantes de fase aguda, y en particular la proteína-C-reativa -inhibición de la formación de rosetas- (Mortensen 1975)^{461..}.

La comprobación de sustancias inmunosupresoras en el suero de pacientes traumatizados (Constantian 1977)^{112..}, hizo barajar la posibilidad de un efecto duradero de las mismas sobre los linfocitos (Berembaum 1973)^{42..}. Meakins (1979)^{433..} demostró un factor sérico, de aparición precoz (a las seis horas) en el curso de traumatismos intensos, al que creyó responsable de la anergia existente en este grupo de pacientes. Por lo que se llegó a afirmar (Mc Loughlin 1979)^{431..} que el trauma quirúrgico parece provocar una inhibición temporal de la respuesta inmunitaria, con pre

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dominio de la reactividad mediada por células, que muy probablemente esté condicionada por la producción y/o liberación de factores inmunosupresores circulantes.

Mediante el empleo de una técnica de inmunoadsorción enzimática (ELISA) se consiguió aislar (Ozkan 1988)^{501..} un péptido supresor activo, que inducido por los traumatismos, capaz de desplegar una importante actividad supresora sobre la blastogénesis de los linfocitos T y la quimiotaxis de los neutrófilos, con menor afectación de la blastogénesis de los linfocitos B.

En la actualidad, se sabe que al menos un grupo de factores inmunosupresores parecen estar contenidos en una fracción polipeptídica de bajo peso molecular (< 10000 dalton), que pudiera estar asociada o transportada por una α -globulina. A este factor supresor se le ha denominado "globulina alfa inmunoreguladora o immunoregulatory alpha globulin" (IRA), e inhibiría de forma no citotóxica gran parte de las funciones realizadas por los linfocitos T. Este efecto bloqueador de la IRA sobre la respuesta inmune, se realizaría a través de su unión a la membrana plasmática del linfocito inhibiéndose, de este modo, la interacción célula-a-célula; esta unión parece ser de carácter débil, ya que su actuación supresora puede ser fácilmente eliminada por simple lavado (Mannick 1967^{417..}, Davis 1971^{154..}, Cooperband 1972^{117..}, Occhino 1973^{486..}).

No obstante, la existencia de factores séricos inhibidores no explicaría, total y satisfactoriamente, "per se" la inmunodepresión que se desarrolla en aquellas situaciones que conllevan un stress físico. Así, Constantian (1979)^{113..} pudo observar que la hipo-actividad de los linfocitos procedentes de grandes quemados, a la estimulación con PHA, no mejoraba tras lavar las células antes de dicha estimulación. Por lo que supuso que la activi

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dad de los linfocitos T, bajo estas circunstancias, estaba regulada por fenómenos de índole celular.

La significación biológica y clínica de esta inmunodepresión transitoria postquirúrgica, puede revestir un carácter fundamental, dado el momento en que acontece, su duración y la magnitud de la misma.

Si bien, por un lado, podría representar un mecanismo de auto-defensa: La reacción inmune podría quedar bloqueada para prevenir el desarrollo de una enfermedad autoinmune, resultante del "ataque" del sistema inmune a las proteínas y/o antígenos hísticos (self antigen) - en condiciones normales "ocultos" al sistema inmune - liberados por la destrucción de tejidos y órganos durante la intervención quirúrgica (Quie 1977^{5 4 2 . . .}, Hinshaw 1979^{3 0 4 . . .}, Alexander 1979^{9}).

Por el otro, se ha sugerido que la presencia de un estado de inmunodeficiencia postquirúrgica sería responsable, en gran medida, de la mayor incidencia de infecciones por gérmenes Gram-negativos y oportunistas en pacientes operados que pueden poner en grave riesgo la vida del paciente; así como el posible desarrollo de micrometástasis en pacientes cancerosos, que ensombrecerían el pronóstico vital de las enfermedades neoplásicas. Ambas consideraciones serán analizadas con posterioridad.

El estudio de la respuesta inmune al acto quirúrgico resulta sumamente complejo, ya que, con frecuencia, existen multitud de factores asociados, tanto pre como peroperatorios: a) Preoperatoriamente, las defensas inmunes pueden hallarse disminuidas en personas muy jóvenes o muy mayores, en pacientes mal nutridos en ciertos estados morbosos (diabetes mellitus, procesos linfo-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

proliferativos...), con la administración de fármacos esteroides agentes quimioterápicos y determinados antibióticos (tetracicl^unas, cloramfenicol, estreptomⁱcina, neomicina, gentamicina, kana^umicina, clindamicina...) por un posible incremento de las probabilidades de superinfección por otros agentes patógenos (Notkins 1970^{"82"}, Majeski 1975^{"14"}, Miller 1977^{"47"}, Munster 1977^{"68"})

b) Peroperatoriamente, el sistema inmune se afectará negativamen^ute con los fármacos anestésicos (efecto linfotóxico directo, en cierto grado reversible e independiente del eje adrenal del pa^uciente), tipo de anestesia suministrada y duración de la misma, con el tiempo y la complejidad del acto quirúrgico, con procesos hemorrágicos activos concomitantes, con episodios hipotensivos.. Factores, todos ellos, que deberán ser tenidos en cuenta en la valoración de los efectos que ejerce la intervención quirúrgica sobre el sistema inmunitario.

* Con un criterio meramente expositivo, se ha deslindado la funcionalidad del sistema inmunitario en:

- 1.- Inmunidad inespecífica
- 2.- Inmunidad específica celular
- 3.- Inmunidad específica humoral

En cada uno de dichos apartados, se irán analizando y desglosando las alteraciones que sobre el sistema inmunológico parece inducir la intervención quirúrgica y los factores "circunstanciales" concomitantes a la misma.

* Criterio personal del doctorando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

4.1. Alteraciones de la inmunidad inespecífica

El sistema inmunitario se dicotomiza en dos ramas funcionales: La inmunidad inespecífica (o innata) y la inmunidad específica (o adaptativa). Ambas, resultado de la acción fisiológica de diversas células y moléculas distribuidas por el organismo, con numerosas interacciones bilaterales.

La inmunidad inespecífica, innata o natural, actúa como primera línea de defensa contra los agentes infecciosos, y la mayoría de los agentes patógenos son controlados antes de que produzcan una franca infección.

Cuando estas primeras defensas son superadas, entra en acción el sistema inmunitario específico, o adaptativo, que origina una reacción específica contra cada agente infeccioso en particular, lo que normalmente permite erradicarlo. Además, la inmunidad específica se caracteriza por "una memoria inmunológica" para determinado agente infeccioso, que puede evitar vuelva a producirse el mismo cuadro patológico (sarampión, difteria...).

Las células "princeps" involucradas en la respuesta inmune son los leucocitos, o glóbulos blancos, que se clasifican en dos categorías amplias: a) Fagocitos, que incluyen polimorfonucleares neutrófilos (PMN), monocitos y macrófagos (MNF), componentes del sistema inmunitario innato. b) Linfocitos, que median la inmunidad adaptativa.

Las moléculas "inmunitarias" son de diversa índole: Lisozima, secreciones de las glándulas sebáceas, espermina del semen, ácido gástrico, componentes del sistema de complemento, interferones, proteínas de fase aguda... en la rama inmunitaria inespecífica, y las inmunoglobulinas en la específica.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la tabla II-32 se esquematizan los diferentes componentes del sistema inmunitario inespecífico.

SISTEMA INMUNITARIO INESPECIFICO

Defensas externas	Físicas			
	Bioquímicas			
Defensas internas	Celulares		Sistema PMN	
			Sistema MNF	Sistema RE
				Sistema APC
			Sistema NK	
	Moleculares		Interferones	
			Sistema del complemento	
			Proteínas de fase aguda	

Tabla II-32.

La mayoría de los agentes infecciosos que llegan a un individuo, no penetran las superficies corporales (piel, aparato respiratorio, aparato digestivo, tracto genitourinario) merced a la existencia de diversas barreras físicas (integridad del epitelio epidérmico, tapizado ciliar de la tráquea, moco...) y bioquímicas (lisozima, secreciones de las glándulas sebáceas, ácido gástrico, espermina seminal...) que al impedir con gran eficacia el paso de estos agentes patógenos constituyen un auténtico sistema

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

defensivo externo; no obstante, el organismo humano "tolera" determinados microorganismos comensales (saprofitos), que compiten de modo efectivo con muchos otros microorganismos patógenos potenciales.

Diversas medidas quirúrgicas pueden mermar la integridad del conjunto de defensas externas: Utilización de soluciones desinfectantes o detergentes (capa ácida de la piel), cateterización venosa y/o arterial, intubación endotraqueal, sondajes endouretrales o endodigestivos, incisiones quirúrgicas... Al margen de los efectos adversos, que sobre dichos mecanismos inespecíficos de defensa, pueden desarrollar los fármacos anestésicos: El flujo mucociliar traqueal es deprimido durante la anestesia (Forbes 1976)^{2 2 3...}, y su efecto es potenciado por la administración de atropina (Annis 1976)^{1 7...} o por la inspiración de O₂ en elevadas concentraciones (Sachner 1975)^{5 7 8...}. La actividad bactericida pulmonar en el ratón, resulta adversamente afectada por la exposición al ciclopropano y metoxifluorano (Goldstein 1971)^{2 4 9...}.

El componente celular de las defensas internas inespecíficas va a estar constituido por diversas poblaciones celulares: El sistema polimorfonuclear (PMN), el sistema mononuclear fagocítico (MNF) y el sistema "natural killer" (NK). El sistema PMN comprende los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos de la sangre. El sistema MNF está estructurado por el sistema retículo endotelial (parte fija compuesta por los macrófagos histiocíticos conjuntivos, células de Kupffer hepáticas, macrófagos alveolares del pulmón, macrófagos de los senos esplénicos, macrófagos de los senos de los ganglios linfáticos, microglia cerebral, macrófagos de las serosas pleural y peritoneal, macrófagos mesangiales intraglomerulares del riñón, osteoclastos (?), y parte móvil, o circulante, compuesta por los monocitos sanguíneos) y por

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

el sistema de las células presentadoras del antígeno (APC), localizado de forma primaria en la piel (células de Langerhans), los ganglios linfáticos (células interdigitadas y células dendríticas foliculares), el bazo y el timo (células foliculares interdigitadas), cuya misión principal consiste en presentar los antígenos a las células linfoides sensibles a ellos. El sistema NK (natural killer) está formado por las células "agresoras" naturales, leucocitos capaces de reconocer las alteraciones de la membrana de células infectadas por virus o que han experimentado transformación neoplásica; en tales eventos, las células NK, activadas previamente por interferones, se unen a las células "lesionadas" y las lisan.

Ya en 1899, Chadbourne^{136..} y posteriormente Mann (1916)⁴¹⁶ describieron un estado de leucocitosis postoperatoria en pacientes anestesiados con dietiléter, que achacaron a los efectos simpaticomiméticos de este fármaco. Dougherty (1953)^{170..} observó que los aumentos de las concentraciones catecolamínicas en sangre, durante el periodo peroperatorio, se asociaban no solamente con un incremento de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) circulantes, sino también con alteraciones en su movilización y distribución. Hallazgos semejantes obtuvo Salo (1978)^{579..}, que constató, en pacientes sometidos a anestesia y cirugía, una elevación del número de leucocitos circulantes, con incremento de los PMN y decremento de los eosinófilos.

En contraste con estos estudios, también fueron reportados casos de leucopenias inducidas, probablemente, por agentes anestésicos. Así, se relataron leucopenias transitorias tras actos anestesiológicos con barbitúricos, dietiléter y cloroformo (Schweitzer 1932^{606..}, Smith 1948^{623..}, Usenik 1965^{660..}), atribuyéndose tanto a la toxicidad directa de los fármacos como a la re-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

distribución leucocitaria. Humphrey (1969)³¹⁹ observó efectos semejantes en pacientes anestesiados con halothane. Todo lo cual podría reflejar una interacción entre los efectos pasajeros directos del agente anestésico y los indirectos hormonales, a través de la elevación de sus dinteles plasmáticos.

La actividad directa de los fármacos anestésicos sobre los leucocitos sanguíneos, fué demostrada por diversos autores: La exposición prolongada a hidrocarburos (Aldrete 1967)⁴, óxido nítrico (Lassen 1956)³⁷⁴ y halothane (Bruce 1966)⁶⁸ resulta en un estado de leucopenia. El contacto de células de la médula ósea con estos fármacos, detiene su desarrollo y las protege de la actuación de los agentes quimioterápicos (Bruce 1972)⁷², lo que demostraría unos efectos deletéreos sobre el ciclo celular.

Diversos agentes anestésicos, incluyendo óxido nítrico (Kieler 1957)³⁵⁰, tricloroetileno y cloroformo (Ostergren 1944)⁴⁹³ detienen las mitosis celulares en el estadio de la metafase. Del mismo modo, los narcóticos y los tranquilizantes poseen propiedades antimitóticas (Simon 1964)⁶²⁰. Posteriormente, se detectó que el halothane muestra no solamente la potencialidad de detener la división celular en la metafase (Nunn 1971)⁴⁸⁵, sino también la de prolongar las fases de síntesis del DNA y la post-sintética (Bruce 1969⁷⁰, Sturrock 1975⁶⁴⁰).

Parece, por tanto, que las leucopenias detectadas, tras exposición a fármacos anestésicos, sería el resultado de los efectos adversos que dichos medicamentos ejercen sobre los diversos estadios del ciclo celular, como un aspecto de la depresión global que despliegan sobre el metabolismo celular.

Los monocitos, elementos móviles/circulantes del sistema retículo endotelial y por ende del gran sistema MNF, también se

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

involucran en la respuesta endocrino-metabólica- inmunitaria orgánica ante la agresión quirúrgica. Ross, en 1968^{564..}, teorizó que la lesión tisular promovida por el acto operatorio, pudiera dar lugar a la movilización de monocitos hacia la "zona herida", debida a la liberación de determinadas sustancias humorales capaces de estimular a los promonocitos, lo que concluiría en una elevada liberación de nuevas células monocíticas hacia el torrente circulatorio (monocitosis). El tiempo se encargó de aseverar la hipótesis de Ross; en 1981, Everson^{195..} demostró que la intervención quirúrgica inducía alteraciones en la población celular móvil del SRE (monocitos): Mientras que en intervenciones quirúrgicas benignas (herniorrafias, colecistectomías...) se detectaba un incremento del número de monocitos (monocitosis) y de su capacidad de fagocitosis, durante los dos primeros días del postoperatorio; por el contrario, en intervenciones por enfermedades malignas descendían los monocitos sanguíneos y permanecía invariable su capacidad de fagocitosis. Es decir, la cirugía inducía tanto efectos cuantitativos como cualitativos sobre esta población celular, perteneciente al sistema mononuclear fagocítico (SMNF). Previamente, Diluzio (1979)^{160..} utilizando la técnica de "producción in vitro de lisozima monocítica" (IVMLP), basada en que la producción de lisozima por el monocito depende del grado de activación, o estimulación, de estas células, había comprobado que: Como resultado del trauma quirúrgico se producían cambios cuantitativos en la población monocítica, que no ocurrían antes de las treinta y seis horas postoperatorias, mientras que alteraciones cualitativas de la misma población celular acontecían ya a las doce horas de iniciada la actuación operatoria. Hallazgos semejantes aporta Durán Sacristán (1984)^{173..}: En pacientes intervenidos de apendicitis aguda, un 47,8% observó un

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

aumento de la proporción total de macrófagos, sin variaciones en la proporción relativa de los macrófagos Ia(+) e Ia(-), o de los macrófagos Fc(+) y Fc(-). En pacientes sometidos a herniorrafia, detectó incrementos de los macrófagos Ia(+), Fc(+) y Fc(-), con tendencia a la normalización hacia el séptimo día postoperatorio

Los componentes celulares de los sistemas PMN (polimorfonucleares neutrófilos) y SRE (sistema retículoendotelial), participan en un proceso fisiológico básico y fundamental, denominado FAGOCITOSIS. En tanto los elementos "fijos" (macrófagos) fagocitan de un modo directo, los elementos circulantes requieren una serie de etapas intermedias (quimiotaxis, pavimentación, diapédesis) que culminarán en el proceso fagocítico. La finalidad de la fagocitosis será la destrucción, mediante lisis, del agente agresor que pone en peligro la integridad de la unidad orgánica. De aquí, su nombre genérico de fagocitos o células fagocíticas.

Una vez más, los fármacos anestésicos interferirán en la eufuncionalidad del sistema inmunitario inespecífico: La marginación, o pavimentación, y diapédesis transvascular de los fagocitos pueden resultar inhibidas (Pickerell 1938^{522...}, Magalini 1974^{411...}) en técnicas anestésicas con dietiléter y halothane. La movilización fagocítica resulta directamente deprimida por el halothane (Bruce 1967)^{69...} y el dietiléter (Bruce 1971)⁷¹, así como la capacidad de atracción quimiotáctica de fagocitos (Moudgil 1977)^{463...} y la fagocitosis misma (Bruce 1967^{69...}, Graham 1911^{258...}).

No obstante, es preciso no soslayar los efectos negativos de otros agentes no anestesiológicos: Grandes dosis de esteroides se comportan como inhibidoras de la fagocitosis (Nicol 1965)⁴⁷⁷, infecciones víricas intercurrentes (Larson 1976)^{373...}, administración de antibióticos (Majeski 1975)^{414...} o infiltraciones loca

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

les de lignocaína (Cullen 1974)^{123...} igualmente presentan efectos adversos sobre la atracción quimiotáctica de los fagocitos, y sobre la fagocitosis misma.

En pacientes quemados, Warden (1975)^{683...} apreció un defecto quimiotáctico de los PMN, cuya intensidad guardaba una relación inversa con el porcentaje de superficie corporal quemada; observando, del mismo modo, que el suero de estos pacientes inhibía la quimiotaxis de PMN procedentes de personas normales, atribuyendo tal efecto a los fármacos (mafenide y sulfadiazina argéntica) aplicados tópicamente. Hallazgos semejantes relataron Grogan (1976)^{262...}, en estudios "in vitro", y Fikrig (1977)^{207...}, que los achacó a una malformación intrínseca de los PMN, y no a una alteración de los componentes del plasma.

En 1976, Stanley^{633...} observó que los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, presentaban una reducción de la quimiotaxis de los PMN, pre y/o intraoperatoriamente, con probabilidad inducida por el halothane y la morfina; pero, en el postoperatorio los niveles retornaban a los valores preoperatorios, por lo que postuló que: "La anestesia alteraba la función de los polimorfonucleares neutrófilos, y que la cirugía hacia reversible esta función, tal vez a través de los cambios endocrinometabólicos que producía". Al año siguiente, Hill (1977)^{301...} demostró que la quimiotaxis de los PMN se reducía de forma concentración-dependiente al administrar a un paciente halothane como anestésico.

En estudios con pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, MacLean (1975)^{430...} comprobó que la quimiotaxis de los PMN era netamente inferior en los pacientes anérgicos que en los individuos normales o en los pacientes hipoérgicos; la incubación de PMN normales en el suero de pacientes anérgicos reducía de mo

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

do notable la capacidad quimiotáctica de los mismos. Meakins (1977)^{4 3 2...} corroboró en sus trabajos tales observaciones. A pesar de estos asertos, no plenamente demostrados, en la actualidad se acepta la existencia de una relación entre el estado de anergia a las pruebas cutáneas y el decremento en la quimiotaxis de los PMN. El menoscabo de la capacidad quimiotáctica de los PMN parece estar mediada por la presencia de un inhibidor circulante, que disminuiría la respuesta celular (Christou 1979)^{1 4 3...}.

En pacientes traumatizados graves de guerra, Balch (1955)^{2 7...} encontró una disminución de la capacidad de los PMN para fagocitar bacterias "in vitro", durante las veinticuatro horas postlesionales. Lundstrom (1963)^{3 9 7...} comunicó un descenso del 20%, sobre los valores normales, en la capacidad de fagocitar "in vitro" *Staphylococcus albus* por parte de los PMN, en sujetos sometidos a derivaciones acrdiopulmonares, que perduraba durante dieciocho días. Incluso, se llegó a afirmar que las alteraciones fagocitarias detectadas, eran proporcionales a la duración de la intervención quirúrgica (Donovan 1967)^{1 6 7...}.

Por el contrario, en personas con lesiones térmicas graves, Alexander (1968)^{7...} recogió un incremento en el índice de fagocitosis (*Staphylococcus albus* 502A) de los PMN. Mediante la prueba de reducción del azul nitro de tetrazolio, Curreri (1973)^{1 2 6...} obtuvo idénticos resultados en pacientes quemados.

Para completar el abanico de posibilidades, otros autores (Kaplan 1968^{3 4 2...}, Slade 1975^{6 2 2...}, Genetet 1982^{2 3 7...}) no pudieron constatar alteración alguna de la capacidad de fagocitosis de los PMN en pacientes quirúrgicos.

En 1963, Balch^{2 8...} sobre pacientes quemados, refirió una elevación de la capacidad bactericida de los PMN, comprobando su funcionalidad en el plasma de los propios pacientes. En investi-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

gaciones sobre las funciones de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), Alexander (1968)^{7****} descubrió una disminución de la destrucción intracelular de bacterias fagocitadas por los PMN en personas con lesiones por el calor, dado que había utilizado un "pool" de suero, el cual probablemente contenía una cantidad normal de opsoninas, el descenso de la actividad bactericida de los PMN fué atribuido a un decremento de las concentraciones de lisozima, fosfatasa ácida y β -glucuronidasa en los neutrófilos. A las mismas conclusiones llegó Grogan (1976)^{2 6 3}, en estudios sobre quemados con más de un 30% de superficie corporal afectada.

En una serie de once pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, por tanto con ayuda de derivación cardiopulmonar, Kaplan (1968)^{3 4 2} no pudo constatar alteraciones de la capacidad bactericida de los PMN.

En estudios sobre la posible afectación del sistema retículo endotelial (SRE), concretamente de la fagocitosis intravascular a partir de los monocitos, en relación con la agresión quirúrgica, Saba (1972)^{5 7 5 . .} refirió un descenso de la misma, y que relacionó con una disminución de la actividad opsónica del plasma; suponiendo hipotéticamente en la existencia de una absorción y depleción de opsoninas, a consecuencia de la entrada en el compartimento vascular de productos de desintegración celular. Eversen (1981)^{1 9 5 . .} desglosó el comportamiento de los monocitos, durante la intervención quirúrgica, en base al proceso patológico: En enfermedades benignas se incrementaba la capacidad de fagocitosis por parte de los monocitos, mientras que en procesos malignos no se alteraba la capacidad fagocítica de los monocitos.

El sistema retículo endotelial (SRE), componente del sistema mononuclear fagocítico (SMNF), está constituido por los macrófagos fagocíticos de los tejidos, repartido por diversos órganos

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

(tejido conjuntivo, hígado, pulmones, ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, cavidades serosas, tejido óseo, sistema nervioso), con una estructura arquitectónica tridimensional de tipo reticular.

En 1967, Donovan¹⁶⁷ estudió el índice de aclaramiento de albúmina microagregada a I¹²⁵, como prueba del funcionalismo del SRE, inmediatamente después de la intervención quirúrgica, hallando un 27-52% de disminución del aclaramiento en el 89% de los pacientes, correlacionándolo con la duración del método y el descenso de la presión arterial. Posteriormente, Alexander(1968)⁷ demostró que la funcionalidad del SRE disminuía durante los episodios de "shock", subrayando la importancia potencial del "stress", como componente del acto quirúrgico, en la depresión del SRE detectada en circunstancia tan singular. En la misma línea investigadora, Saba (1975)⁵⁷⁶ observó un menoscabo de la función retículo endotelial durante el shock, y habida cuenta de que el shock era un efecto secundario, relativamente frecuente, al traumatismo físico y, a veces, al acto quirúrgico, postuló que, al menos en parte, la disfuncionalidad negativa del SRE en el transcurso de la intervención quirúrgica sería debida a una disminución del flujo sanguíneo en los órganos retículo endoteliales más importantes, esto es, el hígado y el bazo; a la inversa, los agentes que incrementasen la actividad del SRE, aumentarían la resistencia al shock experimental y al traumatismo mecánico.

En amplios estudios de experimentación animal, el mismo Saba (1975)⁵⁷⁶ observó depresiones del SRE en relación con traumatismos, que aparecían a los 30-60 minutos después de la operación, y se caracterizaban por una menor localización hepática y mayor concentración pulmonar de partículas marcadas con un isótopo ra-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dioactivo; resultando evidente la recuperación 3-4 horas después con aumento de la fagocitosis entre 24-96 horas más tarde, por lo tanto, una auténtica rehabilitación de la funcionalidad del del SRE.

Estudios en animales de experimentación, revelaron que la capacidad fagocítica de los macrófagos disminuía tras quemaduras, traumatismos e intervenciones quirúrgicas (Hanback 1965^{279...}, Schildt 1970^{594.}, Dressler 1974^{171...}). Löfström y Schildt (1974)³⁹² demostraron un decremento de la actividad fagocítica del SRE en el hombre, tras la exposición al ciclopropano, éter, halothane, analgesia con neurolépticos y anestesia epidural. Sin embargo, esta reducción de la fagocitosis macrofágica no se podía explicar sólo por la actuación farmacológica del agente anestésico, apuntando la posibilidad de un descenso del flujo sanguíneo esplénico, cuya importancia se desconocía, en el transcurso de diversas intervenciones quirúrgicas.

El sistema del complemento es un conjunto de unas veinte proteínas séricas, bastante similar al sistema de la coagulación sanguínea, que interactúan entre sí y con otros componentes de los sistemas inmunes inespecífico y específico.

Las proteínas del sistema del complemento (muchas de ellas proteinasas) forman dos cascadas enzimáticas interrelacionadas, denominadas vía clásica y vía alternativa, que proporcionan dos rutas para la escisión de C3, lo que constituye el acontecimiento central en el sistema del complemento; un tercer conjunto de proteínas plasmáticas se incorpora a las estructuras responsables (complejos de ataque a la membrana) de las lesiones líticas en las bicapas lipídicas de las membranas extrañas, lesiones éstas que resultan letales para microorganismos invasores.

Las cascadas enzimáticas del complemento son generadas median-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

te la activación de precursores de las enzimas que se fijan por turno a las membranas biológicas. Cada precursor enzimático es activado por el componente anterior (proteínasa altamente especializada), que mediante proteólisis limitada escinde un pequeño fragmento polipeptídico, y en el fragmento mayor surge y queda al descubierto un sitio de unión a la membrana por el que se fija a ésta, quedando formada de este modo la siguiente enzima del complemento activa en la secuencia. Puesto que cada enzima puede activar muchas moléculas precursoras, cada paso es amplificado, y el sistema, en conjunto, forma una "cascada amplificadora", que recuerda a las reacciones observadas en la coagulación sanguínea y la fibrinólisis (la diferencia principal radica en que el del complemento es un sistema asociado de modo predominante a las membranas o a los complejos antígeno-anticuerpo, actuando normalmente de forma local.

El sistema del complemento realiza tres funciones básicas: Activación celular, citólisis y opsonización (facilitación de la actividad de las células fagocíticas mediante la adherencia de los componentes del complemento que actúan como opsoninas). Independientemente, el sistema del complemento despliega otras funciones, muy complejas, que podrían resumirse como "un control de la inflamación".

Ya en 1956, Benson^{1...} refirió una disminución de las concentraciones de properdina (activadora de la vía alternativa) tras intervenciones quirúrgicas.

La intervención quirúrgica va a provocar un descenso inicial de los niveles séricos del sistema del complemento, seguido de un proceso de recuperación durante la primera semana postoperatoria (Hahn-Pedersen 1978^{270...}, Menzel 1979^{435...}, Navarro 1981⁴⁷²) Este menoscabo de los dinteles del sistema del complemento puede

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

estar modulado por diversos factores: Edad, duración de la inter vención quirúrgica, existencia concomitante de neoplasias, perfu siones de soluciones coloidales y/o transfusiones sanguíneas, in fecciones postoperatorias.

La función global del sistema del complemento (CH50) y de los factores C3c, C9 puede descender más intensamente en pacientes de edades avanzadas, aunque los factores correspondientes a las unidades de activación (Clq, C3A, C4) no parecen demostrar diferencias significativas (Espí 1986)^{187...}. Mientras que otros auto res (Buerkle 1978^{77...}, Palmblad 1978^{503...}) no hallaron variación es importantes en las concentraciones séricas del complemento en personas ancianas frente a los sujetos jóvenes.

La recuperación del CH50 es menor en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de más de dos horas de duración, lo que podría expresar un consumo más duradero del sistema del complemento, tal vez a causa de maniobras más amplias de disección con mayores lesiones tisulares, lo que conllevaría un retraso en el proceso de recuperación ante la persistencia de estímulos activadores procedentes de otros sistemas humorales (coagulación y fibrinólisis). Este hallazgo, obedecería primordialmente a la si tuación postoperatoria del factor C3, único afectado de modo sig nifiactivo por estas circunstancias. Esta observación confirma ría la hipótesis anterior, ya que la plasmina puede activar directamente al C3 por actuación proteolítica (Batlle 1977)^{34...}, y las diferencias halladas en los factores secuencialmente ante riores son escasas.

El funcionalismo global del complemento resultó poco afectado en pacientes cancerosos que presentaban una disminución preopera toria de la masa magra corporal, pero, los factores Clq y C4 mos traron mayores descensos en este tipo de pacientes, lo que permi ti

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tiría deducir la existencia de algún tipo de estímulo provocador de un consumo inmediato a la intervención quirúrgica, que podría estar relacionado con una liberación peroperatoria de inmunocomplejos, cuya presencia ha sido demostrada en pacientes neoplásicos (Rossen 1977^{565..}, Teshima 1977^{647..}, Theofilopoulos 1977⁶⁴⁸ Lenzini 1981^{384..}). En pacientes portadores de procesos neoplásicos, el sistema del complemento presenta un comportamiento postoperatorio muy diferente, existiendo en los casos de transferriemias disminuidas un compromiso en la recuperación del CH50, a partir del segundo día de la intervención. Esta recuperación tardía defectuosa, sería debida a una alteración en la síntesis de factores del complemento, ligada al trastorno generalizado de las proteínas viscerales (Haller 1978)^{273..}, sin mediación del factor traumático (Chandra 1975)^{139..}, como lo demostraría el estudio de los factores del complemento evidenciando un defecto global de su síntesis tras el fenómeno traumático. El comportamiento del complemento en los pacientes neoplásicos que sufren una infección postoperatoria no muestra grandes diferencias con los hallazgos en el resto de la población estudiada, pero su adaptación a un estímulo de síntesis, largo y continuado, puede impedir que se manifiesta más ampliamente un defecto funcional del sistema del complemento ante la infección.

El empleo de transfusiones sanguíneas y/o soluciones coloidales afecta a la funcionalidad del complemento, mostrándose discretamente mermada (Schur 1968)^{604..}, afectándose, del mismo modo, la biosíntesis en fases tardías, en especial los factores C3A y C3c (Espí 1986)^{189..}, que podría estar en relación con los defectos funcionales viscerales ocasionados por el trastorno hemodinámico, que ha dado origen a su prescripción terapéutica.

Los pacientes con infecciones postoperatorias muestran un de-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

fecto en la recuperación del complemento total (CH50) los días cuarto y quinto del postoperatorio, que bien podría obedecer a un consumo del sistema, tal y como se había observado en pacientes quemados con procesos sépticos sobreañadidos (Bjornson 1980)^{50...}. Las fracciones del complemento C3c, C3A y C9 muestran decrementos inmediatos, mayores en casos de sepsis. Los factores C4 y Clq igualmente presentan defectos de recuperación en los pacientes con infección. Los resultados de Navarro (1981)^{472...} en pacientes con infección postoperatoria, demostraron un descenso altamente significativo de las fracciones C3 y C4 en el primer día postoperatorio (no constatado en pacientes sin infección); así como una marcada elevación de los factores C3, C4 y C5 en el séptimo día postoperatorio de los pacientes no infectados, que contrastaba con los mínimos incrementos, excepto para C5, detectados en los pacientes infectados. Según los estudios de Espí (1986)^{187...}, todo parece indicar una mayor implicación de la vía alternativa en el fenómeno de sepsis postoperatoria, sin poder descartar un cierto grado de participación de la vía clásica, que, si bien no se ha demostrado a nivel periférico de forma contundente, resulta evidente que su comportamiento en el paciente infectado no sigue un paralelismo con la evolución del paciente no infectado.

En la polaridad opuesta, otros autores (Slade 1975^{622...}, Genetet 1982^{237...}) no detectaron alteraciones del sistema del complemento en pacientes quirúrgicos.

La opsonización consiste en un proeceso de recubrimiento proteico (sistema del complemento, anticuerpos, proteína C reactiva...) que intensifica la fagocitosis.

En el año 1966, Alexander^{6...} aludió a una supuesta disminución de las opsoninas en el suero de pacientes con graves quema-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

duras. Pocos años después, Saba (1970)^{574...} demostró los efectos deletéreos que diversos agentes anestésicos ejercían sobre la estimulación opsónica de la fagocitosis. Este mismo autor (Saba 1972)^{575...}, en estudios sobre la depresión del sistema retículo endotelial (SRE), concretamente de la fagocitosis intravascular, en relación con la agresión quirúrgica, la relacionó directamente con un descenso de la actividad opsónica del plasma (hipoopsomemia); suponiendo, de modo hipotético, la existencia de una absorción y depleción de opsoninas a consecuencia de la entrada en el compartimento intravascular de productos procedentes de la desintegración celular.

En amplios estudios con animales, Saba (1975)^{576...} observó los efectos del traumatismo quirúrgico sobre el SRE, detectando una depresión del mismo (véase pg. 454) con decremento concomitante de la capacidad de opsonina en la sangre, disminuyendo su actividad entre un 60-80% al cabo de 30-60 minutos de incisiones experimentales en ratas; por otra parte, la capacidad opsónica circulante se elevaba sobre los valores normales entre 24-48 horas después de la operación. Patrones similares, de funcionalidad del SRE y de actividad opsónica, recogió en un grupo de perros sometidos a hemicolectomías; la depresión máxima ocurrió 3-4 horas después de la incisión abdominal. Por administración de proteína opsónica purificada a determinados perros tras la operación, consiguió evitar la depresión postoperatoria de la actividad del SRE. Posteriormente, lograría aislar la glucoproteína opsónica 2- α en el hombre.

Scovill (1977)^{610...} determinó una disminución transitoria de la proteína opsónica 24 horas después de intervenciones quirúrgicas mayores, y en sujetos sobrevivientes de traumatismos graves; ambos grupos de pacientes recuperaron actividad opsónica normal en

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

48-72 horas más tarde, mientras que en los individuos traumatizados que finalmente fallecieron, se observaron unos niveles bajos de actividad opsónica circulante.

En conclusión, podría afirmarse que la intervención quirúrgica va a actuar negativamente sobre los componentes del sistema inmunitario inespecífico (véase pg. 445):

Las defensas externas resultan decrementadas por la aplicación de diversas medidas anestésico-quirúrgicas (véase pg. 446).

Las diferentes poblaciones celulares implicadas en los mecanismos de defensa interna (véase pg. 446), vienen a ser adversamente afectadas por la agresión quirúrgica. Si bien el recuento de leucocitos globales y de polimorfonucleares (PMN) aumenta tras la Anestesia y la Cirugía, aun cuando determinados fármacos anestésicos desarrollen acciones leucopenizantes (véase pgs. 447 y 448), el funcionalismo de los mismos (distribución, movilización, quimiotaxis, fagocitosis...) disminuye de modo notorio (véase pgs. 450-451-452). En la Fig. II-81 se esquematiza la evolución del recuento leucocitario global en relación con la agresión quirúrgica.

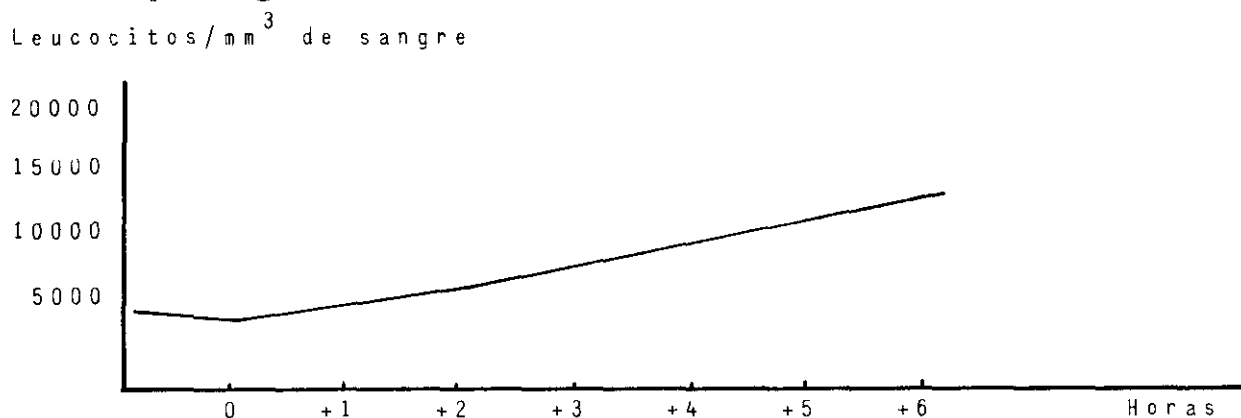


Fig. II-81. Recuento leucocitario sanguíneo y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la población monocítica han sido detectadas alteraciones tanto cuantitativas (véase pg. 449) como cualitativas (véase pg. 453), de índole variable según el proceso patológico basal. En la Fig. II-82, se representa la evolución de la monocitemia, en relación con la intervención quirúrgica, utilizando la técnica de producción "in vitro" de lisozima monocítica (IVMLP) (véase pg. 449).

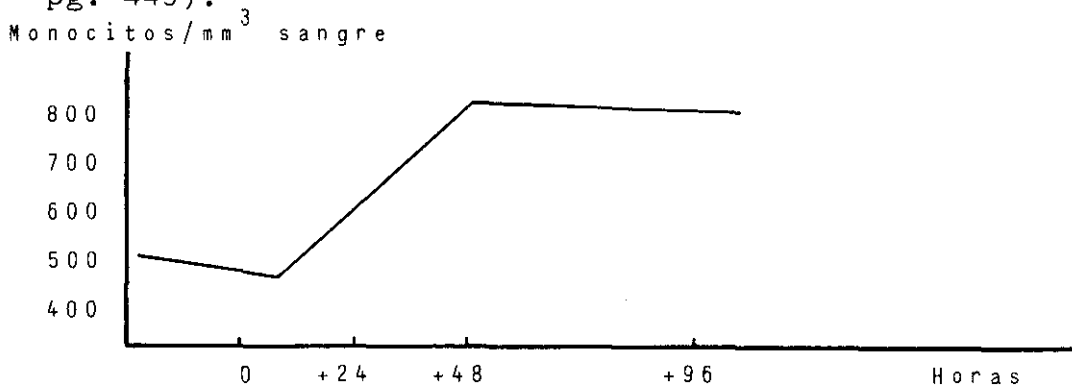


Fig. II-82. Recuento monocitémico y agresión quirúrgica

La funcionalidad de los macrófagos fagocíticos de los tejidos, disminuye en el transcurso del acto quirúrgico, tal y como se expone en la Fig. II-83 (véase pgs. 454-455).

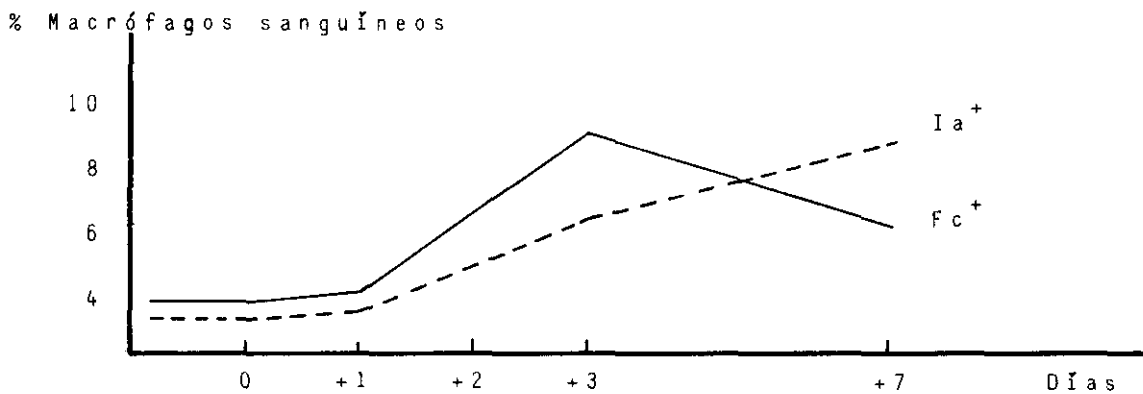


Fig. II-83. Funcionalidad macrofágica y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Entre los componentes solubles de la inmunidad inespecífica, se ha demostrado un descenso inicial de los niveles séricos de los componentes del sistema del complemento, seguido de un proceso de recuperación durante la primera semana postoperatoria (véase pg. 456). En la Fig. II-84 se resumen las variaciones de distintos componentes del sistema del complemento en relación a la intervención quirúrgica.

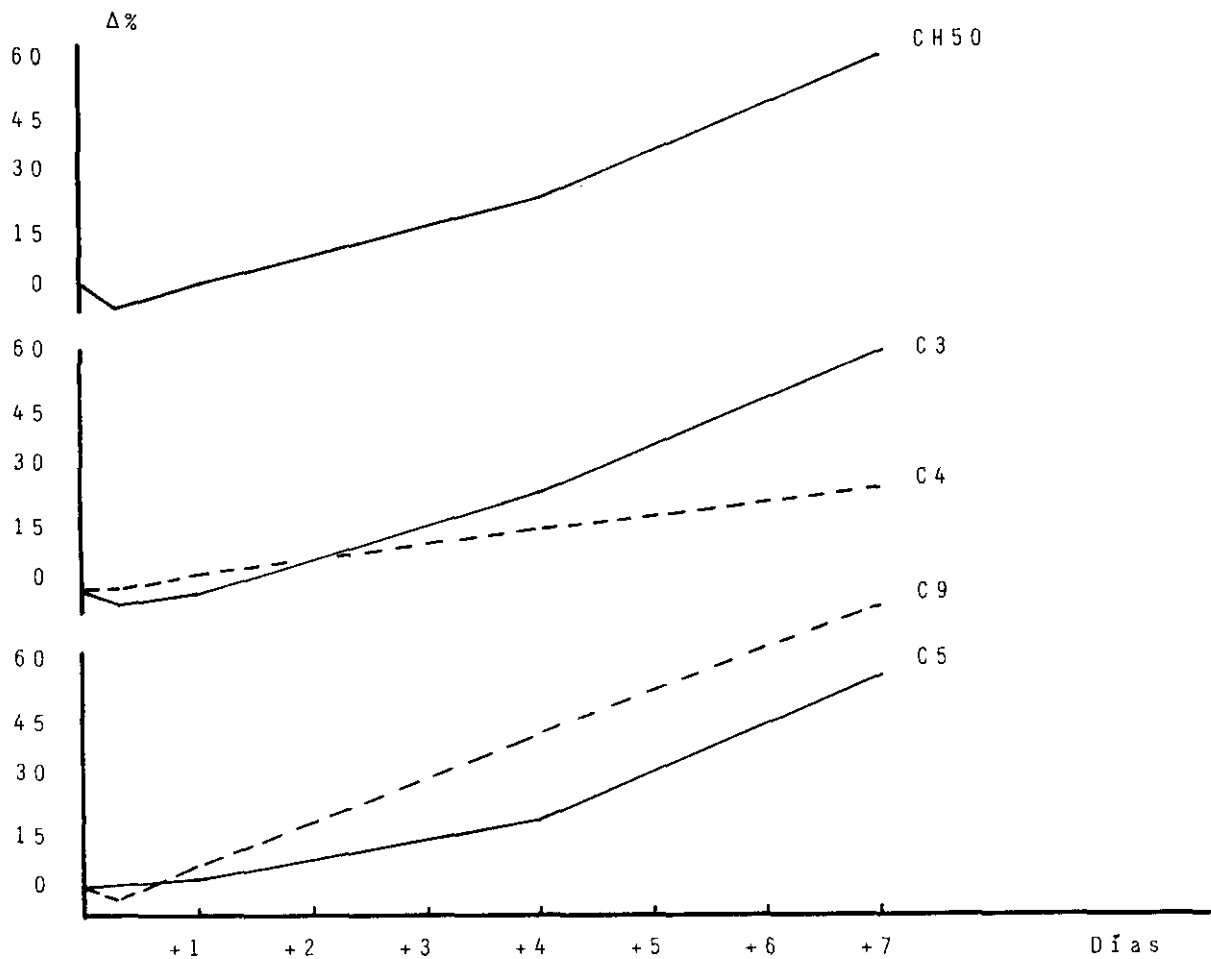


Fig. II-84. Sistema del complemento sérico y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

4.2. Alteraciones de la inmunidad específica celular

El término "inmunidad mediada por células" (CMI) fué originalmente acuñado para describir reacciones localizadas contra microorganismos (en general de crecimiento intracelular) mediadas por linfocitos y fagocitos, en vez de por anticuerpos (inmunidad humoral). En la actualidad, se utiliza de modo más general para cualquier respuesta en la que los anticuerpos desempeñen un papel subordinado.

Sin embargo, no es posible considerar totalmente por separado la respuesta mediada por células y la respuesta mediada por anticuerpos. Las células participan en la iniciación de las respuestas de anticuerpos, y éstos actúan como eslabones esenciales en algunas reacciones mediadas por células, pudiendo modificarlas de numerosas maneras.

La activación de las células T, tras la presentación del antígeno por las células APC (véase pg. 447), da lugar a un espectro de respuestas inmunitarias, que pone de manifiesto un hecho clave: Un mismo tipo de células, los linfocitos T, realizan funciones diversas. Existen, por un lado, células T que podrían denominarse efectoras: Células T citotóxicas (Tc), que lisan células diana sobre cuya membrana se halla el antígeno y otras células T (T) que, en respuesta al estímulo antigénico, liberan linfocinas activadoras de los macrófagos. Por otro lado, existen células T reguladoras de dos tipos, cooperadoras (Th) o supresoras (Ts), y que actúan controlando el funcionamiento no sólo de los linfocitos T efectores (Tc y T) sino también el de los linfocitos B. Al margen de los efectos "secundarios" que los linfocitos T son capaces de desplegar, tales como la hipersensibilidad retardada o la formación de granulomas.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En la Tabla II-33 se compendian las subpoblaciones celulares T del sistema inmunitario específico celular.

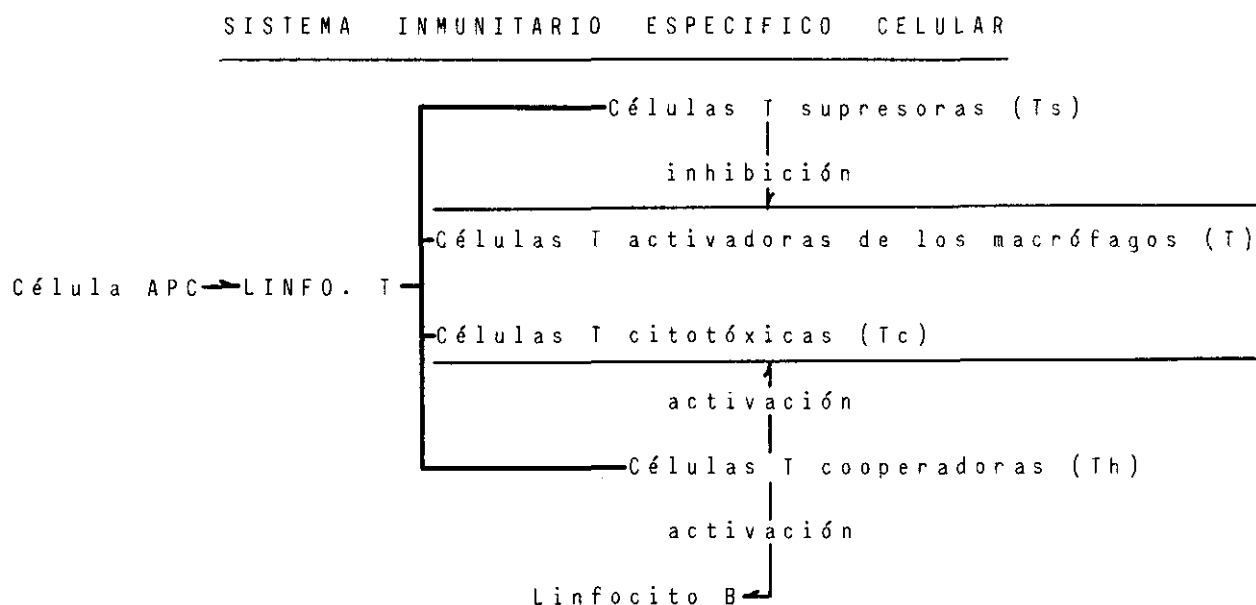


Tabla II-33.

De la inmunidad específica mediada por células dependerá la resistencia a los tumores, el rechazo de injertos, la hipersensibilidad de tipo tardío y la defensa frente a virus, hongos, determinadas bacterias (*Mycobacteria*, *Brucella*, *Listeria*...). La capacidad de los linfocitos T para incorporar timidina tritiada (timidina- H^3) "in vitro" cuando son estimulados con determinados mitógenos, guarda, a su vez, correlación con la eficacia de la inmunidad específica mediada por células.

Tanto los linfocitos T cooperadores (Tc o helper) como los linfocitos T supresores (Ts) están íntegramente relacionados con diversidad de funciones (Waldmann 1977)^{676..}, de forma que la actividad de las células supresoras (Ts ó OKT 8⁺) ha sido asociada

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

con deterioramiento de las defensas del huésped en multitud de estados patológicos. La actividad elevada de los linfocitos T supresores (OKT 8⁺), así como de su cuantificación, han sido descritos en pacientes quemados y traumatizados (Snatonacci 1982⁶²⁸ Ninnemann 1983^{479...}). Sin embargo, Miller (1983)^{449...} describió una población celular monocítica supresora, en equilibrio con los linfocitos T cooperadores (OKT 4⁺) y los linfocitos T supresores (OKT 8⁺), de forma que un estado equilibrado o balanceado entre ambos sistemas, desempeñaría un importante papel en el estado defensivo del huésped. Ante un disbalance del índice monocitos facilitadores/ monocitos supresores, del índice OKT 4⁺/OKT8⁺ o de ambos, con predominio de la supresión, implicaría un estado de inmunocompetencia, con aumento de la susceptibilidad del huésped frente a la infección (Miller 1983)^{449...}.

Ya Dougherty, en 1953^{170...}, observó que el incremento plasmático de las concentraciones catecolamínicas peroperatoriamente se asociaba con una elevación del número de linfocitos circulantes, pero con alteraciones de su distribución orgánica y movilización.

En sus estudios sobre pacientes sanos donantes de riñón, Slade (1975)^{622...} constató una disminución del recuento total de linfocitos en sangre. Roth (1976)^{566...} estudiando los cambios cuantitativos postoperatorios de los linfocitos T en pacientes con distintos tipos de tumores, halló a las 24 horas de la intervención un descenso significativo del porcentaje de linfocitos T en los casos sometidos a intervenciones intratorácicas o intraabdominales, retornando a sus valores normales al cabo de una semana; según su experiencia, el porcentaje de linfocitos no presentó correlación significativa ni con la duración de la interven-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ción ni con las transfusiones sanguíneas perfundidas. En el mismo sentido, Miller (1976)^{446..} y Bolton (1979)⁵⁸ reportaron linfopenias postoperatorias, que atribuyeron a una redistribución celular, dado que las proporciones de linfocitos T y B permanecieron constantes; opiniones corroboradas por Kehlet (1977)^{348..} y por Genetet (1982)^{237..}.

En pacientes portadores de neoplasias malignas, y sometidos a tratamiento quirúrgico, Yeu-Tsu (1978)^{704..} encontró una disminución postoperatoria del conteaje en el número de linfocitos sanguíneos totales, así como del número de linfocitos T-O o de reacción rápida (formación inmediata de rosetas con hemáties de carnero), pero no detectó decremento en el recuento de los linfocitos T-22 o de reacción lenta (formación de rosetas con hemáties de carnero al cabo de 22 horas de incubación); teniendo en cuenta que el número de linfocitos sanguíneos totales correspondería a la adición de los linfocitos B, linfocitos T-O y linfocitos T-22. Lo que contrasta con las aportaciones sucesivas de Ruiz Requena (1977)^{569..}, Alemán Casado (1978)^{5....} y García Gil (1980)²³³ que mediante la cuantificación de rosetas E, no pudieron demostrar alteraciones significativas de las mismas, poniendo de manifiesto, en su opinión, que las poblaciones de linfocitos T no se modificaban por el procedimiento operatorio, resultando, por lo tanto, que los linfocitos T se veían afectados en su funcionalidad pero no en su cantidad en el transcurso de la agresividad quirúrgica, en un sentido negativo.

En el congreso mundial de Cirugía celebrado en Hamburgo, Navarro (1983)^{473..} puso de manifiesto cómo, tras una intervención quirúrgica, las cifras totales preoperatorias de linfocitos T permanecían prácticamente inalteradas, existiendo, de modo exclusivo, cambios significativos en las subpoblaciones de linfoci

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

tos T. Aun cuando los valores absolutos de cada paciente presentaban diferencias significativas entre sí, la tendencia global de los valores indicaba una caída de los linfocitos T helper de un 50%, con un incremento simultáneo de los linfocitos T supresor superior al doble del valor inicial preoperatorio, siendo todavía al 8º día postoperatorio el cociente $OKT4^+/OKT8^+$ inferior al 50% del hallado en el estadio preoperatorio, aun cuando a partir del tercer día, los valores tendían a la normalización.

Hacia casi una década que, Dellon (1974)^{156..} había enfatizado en la necesidad de referirse tanto al porcentaje como al número absoluto de linfocitos T y B, ya que un descenso en los porcentajes de las distintas poblaciones y subpoblaciones linfocitarias, no implicaría, necesariamente una disminución del número absoluto de las células T o B. En el mismo año, Fauci & Dale^{199.} (1974)^{199..} estudiaron las posibles acciones del cortisol sobre las subpoblaciones T, reseñando ciertas alteraciones negativas. Posteriormente, Cullen (1975)¹²⁴ afirmaría que el grado de depresión de los linfocitos T, así como las alteraciones de sus subpoblaciones, tras una agresión operatoria, era proporcional al grado de estrés quirúrgico.

Aun cuando diversos autores (Slade 1975^{622..}, Kehlet 1977^{348..}, Genetet 1982^{237..}) refirieron una disminución de las subpoblaciones linfocitarias T, otros (Hedfords 1976^{291..}, Eskola 1978^{185..}, Salo 1981^{580..}) habían hallado una elevación de los linfocitos T supresores ($OKT8^+$).

Grzelack (1982)^{265..} mediante la técnica de anticuerpos monoclonales (primer autor en la literatura mundial que utilizó esta técnica) realizó un estudio cuantitativo de las variaciones de las subpoblaciones linfocitarias T en el postoperatorio inmediato, analizando los porcentajes de células OKM1 (monocitos, cé

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lulas nulas), OKT3⁺ (células T en general), OKT4⁺ (linfocitos T helper) y OKT8⁺ (linfocitos T supresores/citotóxicos). Llegando a la conclusión de que el trauma operatorio producía un descenso en el porcentaje tanto de las subpoblaciones OKT4⁺ como de las OKT8⁺ en la sangre periférica de los pacientes; en la misma observación, la subpoblación de células helper se recupera alrededor del tercer día postoperatorio, precediendo a la recuperación de la subpoblación supresora.

En investigaciones sobre pacientes portadores de diferentes tipos de neoplasias, Jorda (1982)^{335..} observó que ya preoperatoriamente podía presentarse un índice OKT4⁺/OKT8⁺ alterado, inferior a 1, cuando normalmente era superior a 1 e incluso a 2, lo que demostraba que la subpoblación linfocitaria T supresora era superior a la subpoblación linfocitaria T helper antes del estrés quirúrgico, lo que coincidía con los datos referidos por otros autores (Noar 1979^{480..}, Engleman 1978^{183..}, Eremin 1982^{184..}).

En pacientes sometidos a colecistectomías, Hansbrough (1984)^{283..} calculó el índice OKT4⁺/OKT8⁺ preoperatoriamente y en el primer día postoperatorio, constatando una disminución de dicho índice ya a las 24 horas de la intervención quirúrgica, que retornaba a las cifras normales en los días siguientes. Dicha disminución, según el autor, sería debida más al decremento de los linfocitos helper que al incremento de los linfocitos supresores, aunque ambas subpoblaciones presentaban alteraciones significativas. Hallazgos semejantes refiere Durán (1984)^{174..} en pacientes intervenidos de hernias y adenomas prostáticos.

El mismo Hansbrough (1984)^{282..}, en experimentación animal (ratones sometidos a quemaduras), demostró que las variaciones del índice OKT4⁺/OKT8⁺ eran un fiel reflejo, casi exacto, no so

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

lamente de la inmunidad mediada por células "in vivo" - también medida por las pruebas de hipersensibilidad retardada -, sino por ende de los efectos moduladores de ciertas drogas sobre la respuesta inmune (Hansbrough 1984^{283..}, Peterson 1984^{519.}).

En investigaciones clínicas, Navarro (1986)^{474..} comprobó que a las 24 horas de la intervención quirúrgica todos los pacientes incluidos en el estudio, sin excepción, y con independencia del diagnóstico, duración de la intervención quirúrgica, tipo de la misma o edad del sujeto, experimentaban una profunda depresión de los linfocitos T helper y un aumento de los linfocitos T supresores, de modo que la población $OKT8^+$ predominaba sobre la población $OKT4^+$, y el índice $OKT4^+/OKT8^+$ pasaba a valores inferiores a la unidad en la globalidad de los casos. Situación que perduraba a las 72 horas postoperatorias, aunque en relación con las determinaciones postoperatorias inmediatas (24 horas), se denotaba una tendencia hacia la normalización del índice $OKT4/OKT8$ con elevación de la subpoblación $OKT4^+$ y decremento de la $OKT8^+$. Al 8º día postoperatorio, el 73% de los pacientes estudiados presentaban una subpoblación de linfocitos T helper ($OKT4^+$) predominante, con un índice $OKT4^+/OKT8^+ > 1$, pero en ningún caso el porcentaje de linfocitos T supresores ($OKT8^+$) era superior a las determinaciones preoperatorias, así como el contaje de linfocitos T helper ($OKT4^+$).

Las observaciones de Navarro (1986)^{474..} apoyarían en parte, los datos aportados por Grzelack (1982)^{265..} en lo que a las subpoblaciones de linfocitos T helper se refiere, pero no en los hallazgos sobre los cambios en la subpoblación de linfocitos T supresores; sin embargo, parecen concordar los hallazgos de Navarro (1986)^{474..} con las observaciones de Grzelack (1982)^{265..} sobre la actividad supresora del suero, medida por medio de estu-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dios funcionales. Los trabajos publicados por MacLoughlin (1979)^{431..} y Meshalkin (1981)^{438..}, con respecto a la aparición postoperatoria de la actividad supresora en el suero, apoyarían los resultados de Navarro (1986)^{474..}.

La funcionalidad de los linfocitos, han sido igualmente objeto de multitud de investigaciones, merced a variedad de pruebas "in vitro" e "in vivo" llevadas a cabo sobre pacientes sometidos a una agresión quirúrgica.

Algunos autores, han sido incapaces de documentar la inmunosupresión postoperatoria, ya fuese por medición de la reactividad linfocitaria (Jubert 1973^{336..}, Espanol 1974^{186..}, Vose 1976⁶⁷³, Rynahen 1977^{573..}, Cohen 1979^{109..}, Payne 1984^{511..}), reacciones de hipersensibilidad retardada (Pietsch 1977)^{524..} o niveles séricos de inmunoglobulinas (Igs) (Slade 1975)^{622..}; pruebas que han sido reportadas como invariables tras el acto quirúrgico.

Por el contrario, Meakins (1979)^{433..} describiría y demostraría un factor sérico de aparición precoz en el transcurso de traumatismos intensos, al cual consideró responsable de los estados de anergia descritos en este grupo de pacientes.

Bruce (1972)^{73..} y Jubert (1973)^{336..} comprobaron la capacidad de linfocitos humanos de la sangre periférica para experimentar transformación blástica después de su exposición a diversos agentes anestésicos (halothane, ciclopropano, éter, óxido nitroso..) determinando que dichos fármacos anestesiológicos inhibían las capacidades mitógenas de los linfocitos T y B; el pentobarbital descendía el recuento leucocitario e inducía producción de anticuerpos por las células esplénicas de ratas y ratones. Waldren, (1972)^{677..}, obtuvo resultados contrarios sobre el efecto de los anestésicos halothane y ácido trifluoroacético sobre las trans-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

formación blástica. Por la misma época, Fitts (1972)^{212..} y Golub (1974)^{251..} demostraron "in vitro", un efecto lintóxico directo de los fármacos anestésicos, reversible en cierto grado e independiente del eje adrenal del paciente (Wingard 1973^{693..}, Glasgow 1974^{245..}). Aun cuando ambos autores afirmaban que, la depleción transitoria de los linfocitos circulantes tenía un impacto inmunodepresor, pero que éste no podía ser determinado, puesto que las situaciones asociadas con linfopenia también se acompañaban con depresión de la función celular inmune (Munster 1972⁴⁶⁶, Greenberg 1973^{260..}, Espanol 1974^{186..}, Glasgow 1974^{245..}, Tagurhi 1974^{644..}).

Mediante la utilización de las pruebas del test de la linfocitotoxina (LTT) y del test de la inhibición de migración de leucocitos (LMIT), Riddle (1967)^{548..} y Park (1971)^{506..} ratificaron que la función los linfocitos T se hallaba deprimida tras una intervención quirúrgica.

Slade (1975)^{622..}, en sus clásicos estudios inmunológicos sobre pacientes sanos donantes de riñón, empleando la técnica del cultivo mixto de linfocitos (MLC) constató que las respuestas de los linfocitos T en MLC disminuían durante la anestesia y la Cirugía, fallando de modo paralelo a la reactividad linfocitaria frente a la fitohemaglutinina (PHA), si bien la recuperación de la reactividad en MLC era mucho más rápida y precoz, de forma que se encontraba totalmente restablecida alrededor de las 24 horas, en lugar del tiempo que tardaba en restablecerse la respuesta a los mitógenos; de nuevo, determinados factores séricos hipotéticos parecían inhibir la respuesta en MLC, ya teorizados con anterioridad (Hume 1974)^{317..} en situaciones de estrés o de hipersecreción corticosteroidea. Para Slade (1975)^{622..} la rápida recuperación de la reactividad MLC resultaba difícil de comprender,

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

dado que acontecía cuando los niveles de adrenocorticoides todavía se encontraban elevados. Del mismo modo, le resultaba interesante el hallazgo de que los linfocitos procedentes de los pacientes operados, resultaban menos estimulantes para los linfocitos alogénicos normales.

En experimentos con ratones normales a los que se sometió a la amputación del miembro posterior, Lundy (1983)⁴⁰⁰ en base a los resultados obtenidos, indicó que la actividad supresora se encontraba presente en la tercera parte de los cultivos mixtos de linfocitos (MLC), a los que se habían adicionado "células quirúrgicas" (procedentes de los ratones amputados) en proporción de 1/3 de la mezcla total. Para la máxima supresión se requerían tanto células adherentes como células no adherentes. A las seis horas de la intervención quirúrgica, se detectó un factor sérico, lo que produjo "lesiones" de la inmunidad celular. Las investigaciones de Lundy (1983)⁴⁰⁰ vinieron a ratificar las tesis de Wang (1980)⁶⁸¹ en el sentido de que un procedimiento quirúrgico mayor o un traumatismo se asociaba con supresión de la actividad celular. El hecho de que la mayor supresión se consiguiese con la combinación de células adherentes y células no adherentes, sugirió a Lundy que una cierta interacción células T-macrófagos era requerida para observar el menoscabo, resultando ciertamente probable que una u otra de estas poblaciones celulares pudiera secretar un mediador soluble que indujese a las células normales a desarrollar actividad supresora (Rao 1980)⁵⁴⁴; lo cual no sería nada extraño, dada la complejidad del sistema supresor resulta muy improbable que una sólo población celular estuviera incriminada como llave de la supresión.

Cochran (1972)¹⁰⁴ y Lundy (1978)³⁹⁸ evaluaron la reactividad linfocitaria frente a antígenos derivados de tumores, reseñando

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

que la reactividad inmunológica tumoral específica se encontraba menguada en pacientes quirúrgicos, lo que podría redundar en un favorecimiento del crecimiento tumoral, evento patológico demostrado en algunos modelos tumorales murinos (Lundy 1979)^{399...}.

Riddle (1967)^{547...} y Park (1971)^{506...} comprobaron una disminución de la respuesta mitógena frente a la fitohemaglutinina (PHA) por parte de los linfocitos de sangre periférica en pacientes, inmediatamente después de la inducción anestésica y que fueron sometidos a técnicas quirúrgicas muy extensas. Las respuestas a la PHA fueron más débiles en los sujetos cancerosos y en los tratados con cirugía a corazón abierto, detectándose la máxima depresión a uno a ocho días después de la intervención. De nuevo, cobró importancia la hipotética existencia de un factor desconocido en la sangre de características inhibitorias, ya que se observó un descenso de la respuesta linfocitaria frente a la PHA en el plasma del propio paciente, pero no en un fondo común de plasma; sin embargo, estos autores no probaron la respuesta de los linfocitos de los donantes normales en el plasma del paciente. El hallazgo de un efecto supresor de suero autóctono en la respuesta linfocitaria a la PHA en estos pacientes, resultaba de sumo interés, factores humorales inmunosupresores ya habían sido descritos en el embarazo (Hume 1974)^{317...}, en las enfermedades neoplásicas (Hersh 1967^{299...}, Sample 1971^{581...}, Jubert 1973^{336...}) y diversas situaciones de estrés (Han 1972)^{278...}. Que el decremento de la reactividad linfocitaria frente a la PHA fuese la consecuencia de un factor linfocitotóxico o la pérdida de un factor inmunofacilitador o la sumación de ambos eventos, era una temática motivo de estudio e investigación.

Cochran (1972)^{104...} y Han (1972)^{278...} en estudios sobre pacientes tratados operatoriamente de cáncer, encontraron decremento

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

de las respuestas de los linfocitos de sangre periférica a la PHA y a otros agentes mitogénicos, hasta tres semanas después de la intervención quirúrgica.

En 1974, Espanol^{186..} afirmó que la reactividad linfocitaria frente a la PHA se encontraba ya mermada tras la inducción anestésica, incluso antes de iniciarse el acto operatorio. Slade, en 1975^{622..}, ratificaría este aserto aseverando, complementariamente, que la involución reaccional continuaba en el transcurso de la intervención quirúrgica y en el periodo postoperatorio; hallazgos que indicaban una actuación directa, "per se", de los fármacos anestésicos sobre la funcionalidad linfocitaria.

En un estudio comparativo, pre-postoperatorio, Ruiz Requena (1977)^{569..}, Alemán Casado (1978)^{5...y} y García Gil (1980)^{233..} encontraron que la respuesta al test de transformación linfocitaria (TTL) frente a la fitohemaglutinina (PHA) en el estadio preoperatorio se hallaba dentro de los límites de la normalidad, a las 24 horas del acto operatorio esta respuesta descendía de forma significativa para las dosificaciones 1/4 y 1/2, lo que indicaría una depresión de la inmunidad celular específica, dado que estas dosis eran con las que se obtenían mayores respuestas en individuos normales (Fitzgerald 1971)^{213..}. La paralela cuantificación de rosetas E y EAC no presentó alteraciones significativas, lo que en criterio de estos autores, pondría de manifiesto una invariabilidad de las poblaciones linfocitarias T y B respectivas, expresando alteraciones que afectarían a la funcionalidad de los linfocitos T responsables de la inmunidad celular, para los que la intervención quirúrgica tendría un efecto supresor. Los resultados de García Gil (1980)^{233..} difirieron de los de Roth (1976)^{566..} (mayores alteraciones linfocitarias en intervenciones superiores a tres horas de duración), en cuanto a la res-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

puesta a la PHA, probablemente porque la respuesta a este mitógeno no se encuentra disminuida en los pacientes cancerosos (Currie 1972)^{127...}, aunque son concordantes en cuanto al efecto negativo sobre la formación de rosetas.

De la Fuente Perucho (1984)^{155...} observa una caída estadísticamente significativa de la población blastogénica linfocitaria inespecífica tras Cirugía. Dicho efecto sobre los índices-PHA de inmunocompetencia es transitorio y tiene su máxima expresión, para el grupo control, a los 4-5 días de la intervención quirúrgica. Según el autor, el inicio precoz y la duración de la alteración blastogénica podría resultar de capital importancia, particularmente en los supuestos de pacientes cancerosos, en los que además, la recuperación del índice-PHA basal tras la agresión operatoria resulta muy prolongado. Cuantitativamente, recoge un decremento medio máximo del 40-46% del índice-PHA, en relación con los datos basales preoperatorios, índice que no difiere significativamente a los correspondientes al conjunto de adultos normales en los que se determinó previamente (Pérez Cuadrado 1981)^{515...}.

En investigaciones sobre la cinética de la respuesta de los linfocitos frente a la PHA en pacientes operados, Payne (1984)⁵¹¹ pudo demostrar unos efectos concisos de la Cirugía sobre esta reactividad linfocitaria, sin embargo, detectó amplias variaciones en los resultados de las determinaciones individuales a lo largo del tiempo, en resultados concordantes con estudios anteriores (MacIntyre 1969^{408...}, Allen 1974^{10...}, Graybill 1976^{259...}, Boudet 1978^{62...}), con oscilaciones en los valores de estimulación entre 50-100% en sujetos normales.

Fundamentándose en las conclusiones de Payne (1984)⁵¹¹, Hansbrogh (1984)^{282...} criticó severamente las pruebas de funcionalidad de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

los linfocitos "in vitro", poniendo en evidencia la existencia de una cierta limitación en el uso de estas determinaciones como parámetro de inmunocompetencia (Ninnemann 1980)^{478...}, considerando que: Las diversas pruebas realizadas "in vitro" dependerían de interacciones e indudables "señales" entre diversas poblaciones celulares, incluyendo linfocitos y monocitos (Gershon 1974^{240...}, Rosenstreich 1976^{561...}); además, algunas poblaciones celulares probablemente morirían en las condiciones de cultivo, por lo que la auténtica reactividad linfocitaria "in vivo" resultaría alterada, incluso tras cortos periodos de cultivo celular. En su experimentación, Hansbrough observó que los cambios en el grado de hipersensibilidad de contacto fueron estrechamente correlacionados con cambios en las subpoblaciones linfocitarias, utilizando microscopio de inmunofluorescencia indirecta para medir las subpoblaciones OKT4⁺ (helper) y OKT8⁺ (supresores). Concluyendo en una defensa a ultranza de la determinación directa de las subpoblaciones linfocitarias, mediante anticuerpos monoclonales estandarizados, como el método más fiable para la determinación de la inmunocompetencia celular, en contra de las pruebas de estimulación "in vitro" (véase pgs. 469-470).

En 1957, Kay^{345...} refirió una prolongada supervivencia en la prueba del injerto dérmico en pacientes intervenidos quirúrgicamente, lo que constituía una objetivación de la respuesta de los linfocitos a células alogénicas. Esta función, generalmente, se consideró como una medida de la inmunocompetencia de las células T (Tagurhi 1974)^{544...} y se correlacionó de modo satisfactorio con la prueba del rechazo del aloinjerto y la capacidad de reacción del injerto contra el huésped (Spanos 1974)^{631...}. Huelga decir que en la actualidad, ambos métodos han sido relegados al olvido como parámetros de inmunocompetencia.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Las reacciones de hipersensibilidad dérmica retardada, si bien precisan, como condición "sine quanon", la presencia de leucocitos con capacidad de movimiento (Uhr 1966^{654...}, Turk 1975⁶⁵², Cohen 1977^{108...}, David 1978^{151...}, Gately 1978^{***2}) pues sin ésta, la respuesta cutánea a cada antígeno sería negativa y el paciente clasificado como anérgico, han sido consideradas por multitud de autores como un parámetro fidedigno de la inmunocompetencia específica mediada por células (linfocitos T).

Rapaport en 1968^{545...}, relacionó el incremento de las hormonas esteroideas, constatable durante la agresión quirúrgica, con una disminución de la hipersensibilidad dérmica a determinados antígenos.

En investigaciones con antígenos microbianos, Bancewicz, en el año 1973^{30...} demostró una alteración negativa en la reactividad cutánea retardada durante el estadio postoperatorio, corroborada ulteriormente por otros autores (Slade 1975^{622...}, Genetet 1982^{237...}).

En estudios sobre pacientes sanos donantes de riñón, Slade (1975)^{622...} afirmaba que una de las mayores desventajas de las pruebas de inmunocompetencia "in vitro" consistía en una deficiente, o inexistente, correlación con otros de test de la función inmune o con las respuestas "in vivo" (Riddle 1967^{547...}, Greenberg 1973^{260...}, Hume 1974^{317...}, Winkelstein 1974^{694...}). Sin embargo, pacientes con defectos clínicos en el estado inmunológico, a menudo, presentaban resultados anómalos de los test de laboratorio, lo que no necesariamente implicaría que la anomalía detectada indicase disfunción clínica o preclínica. Por este razonamiento, Slade consideró a las pruebas dérmicas como un método idóneo y sorprendente de valorar el sistema inmunitario "in vivo". Administrando diversos antígenos (Virus de la parotiditis

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Estreptocinasa (SK) y estreptodornasa (SD), antígenos de la *Candida albicans*) a pacientes operados quirúrgicamente, observó que los mismos, perdieron la reactividad a los tres grupos antigénicos de un modo progresivo durante la primera semana postoperatoria, aun cuando los estudios "in vitro", sugerían una depresión máxima en el postoperatorio inmediato; mientras que para el virus de la parotiditis la respuesta cutánea mejoraba en el transcurso de la primera semana, la reactividad frente a los antígenos candidiásicos no retornaba a la normalidad hasta dos o tres semanas después. Según el autor, esta evolución no se correlacionaría con la respuesta adrenérgica al estrés ni con la persistencia en sangre de agentes anestésicos, pudiendo hipotéticamente ser correlacionada con la fase de reparación tisular tras la intervención quirúrgica.

De modo coetáneo, MacLean (1975)^{409...} trató de predecir el riesgo de complicaciones sépticas en pacientes quirúrgicos mediante la utilización de pruebas cutáneas de hipersensibilidad con cinco antígenos "de recuerdo o llamada", antes y después de la operación. En aquellos pacientes anérgicos, o relativamente anérgicos, preoperatoriamente y que perduraron en la misma situación tras la intervención quirúrgica, se corroboró un alto índice de complicaciones sépticas y óbitos; concluyendo que , otros parámetros de función inmune (reactividad mixta de linfocitos, linfólisis mediada por células, determinación del factor blastogénico etc...) no resultaban viables como índices predictivos.

Contrariamente a las experiencias reseñadas, Pietsch (1977)⁵²⁴ no pudo demostrar cambios postoperatorios en la respuesta de hipersensibilidad retardada frente a cinco antígenos, a los que ya había sido expuesto el sujeto.

En 1977, Tarpley^{645...} aportó que un procedimiento quirúrgico

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

realizado durante el periodo de sensibilización al dinitroclorobenceno (DNCB) producía anergia.

El grupo de Mannick (1979)^{418..} demostró el desarrollo de anergia en el 42% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca al tercer día postoperatorio; el 85% de estos pacientes, desarrollaron un factor inmunosupresor, de naturaleza polipeptídica en el suero.

Posteriormente, diversos autores (Lovett 1980^{396..}, Lundy 1983^{400..}, Christou 1983^{144..}, García Sabrido 1983^{***1}) ratificaron ampliamente la fiabilidad de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada como parámetros de inmunocompetencia. Incluso Hansbrough (1984)^{282..} pudo comprobar que los cambios acaecidos en el grado de hipersensibilidad de contacto, se hallaban estrechamente correlacionados con cambios en las subpoblaciones linfocitarias, merced a la utilización del microscopio de inmunofluorescencia indirecta (medición de las subpoblaciones linfocitarias T helper y T supresores).

La etiopatogenia de las alteraciones cuantitativo-cualitativas del sistema inmunitario celular específico, ha sido objeto de múltiples y variadas hipótesis, que en líneas generales podrían ser encuadradas en el contexto general analizado al comienzo de este capítulo (véase pg. 437):

- Factor de stress

Aportado por Kay (1957)^{345..}, Rapaport (1968)^{545..}, Hume (1974)^{317..}, Hedforde (1976)^{291..}, Eskola (1978)^{185..}.

- Factor anestésico

Estudiado por Fitts (1972)^{212..}, Jubert (1973)^{336..}, Wingard (1973)^{693..}, Espanol (1974)^{186..}, Glasgow (1974)^{245..}...

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

Bruce (1976)^{74...}, Ryhanen (1977)^{573...}.

- Factor hormonal

En relación con los esteroides en general (Mc Intyre 1967)^{407...} o el cortisol en particular (Fauci&Dale 1975)^{201...}.

- Factores inhibidores

Defendidos por una pléyade de autores, Riddle (1967)⁵⁴⁷, Park (1971)^{506...}, Kantor (1975)^{341...}, Mortensen (1975)^{461...}, Constantian (1977)^{112...}, 1979^{113...}, Rao (1980)^{544...}, Lundy 1983^{400...}.

- Factor celular supresor

Intuido por Reinherz (1980)^{546...}, Snatonacci 1982^{628...}, Ninnemann (1983)⁴⁷⁹, Miller (1983)^{449...}.

- Factores diversos

Tales como fármacos (Pisciotta 1967)^{526...}, prostaglandina E₂ supresora (Goowin 1980)^{255...}, enfermedades neoplásicas (Hersh 1967^{299...}, Sample 1971^{581...}, Jubert 1973^{336...}), embarazo (Hume 1974)^{317...}, transfusiones sanguíneas (Schechter 1972)^{590...}, hiponutrición (Kahan 1981)^{337...}, intensidad del traumatismo, duración de la intervención quirúrgica o hemorragias (Hansbrough 1984)^{282...}.

En conclusión, podría afirmarse que durante la intervención quirúrgica se produce una disminución cuantitativa de los linfocitos T en sangre periférica, con desproporcionalidad entre las subpoblaciones OKT4⁺ y OKT8⁺ (variaciones del índice establecido entre ambas subpoblaciones), con claro predominio de la subpoblación supresora (OKT8⁺), tal y como se expresa gráficamente en las Figs. II- 85, 86, 87, 88.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

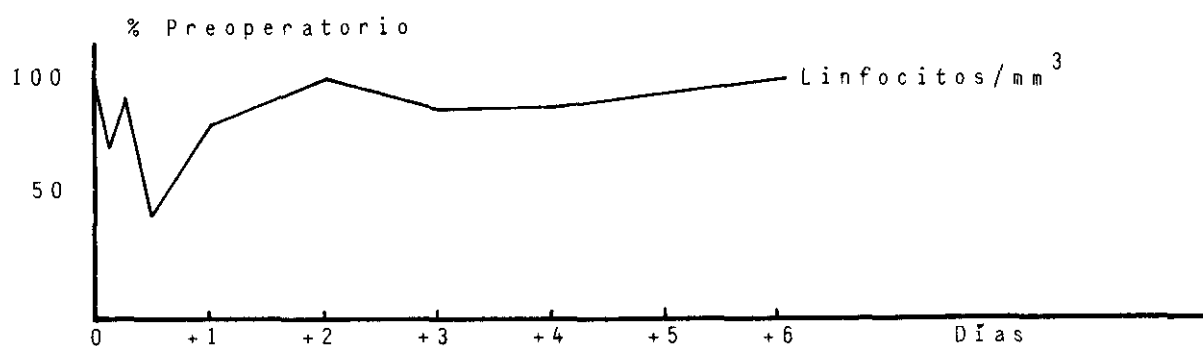


Fig. II-85. Recuento linfocitario hemático y agresión quirúrgica

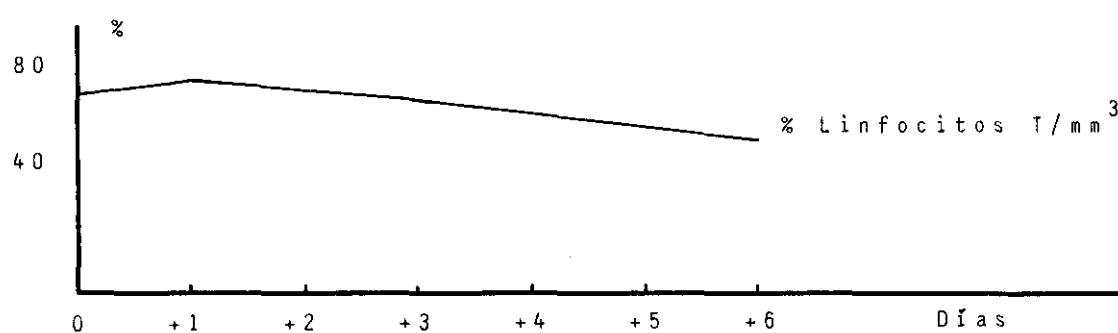


Fig. II-86. Porcentaje de linfocitos T y agresión quirúrgica

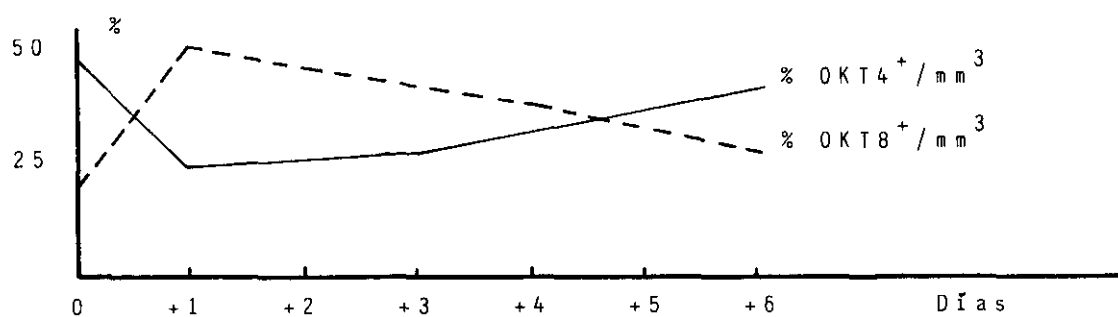


Fig. II-87. Porcentajes de OKT4⁺-OKT8⁺ y agresión quirúrgica

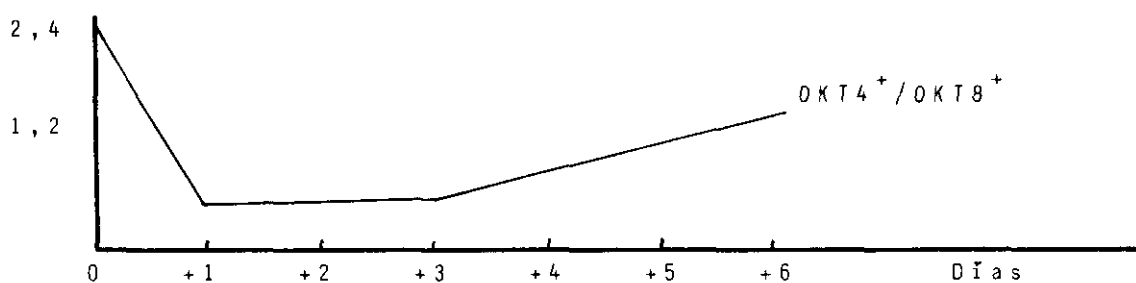


Fig. II-88. Índice OKT4⁺/OKT8⁺ y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La funcionalidad de los linfocitos, también resulta afectada negativamente en el transcurso de la agresión quirúrgica, como puede ser constatado tanto en las pruebas "in vivo" como "in vitro". En las Figs. II- 89, 90 y 91 se resumen algunos de estos tests.

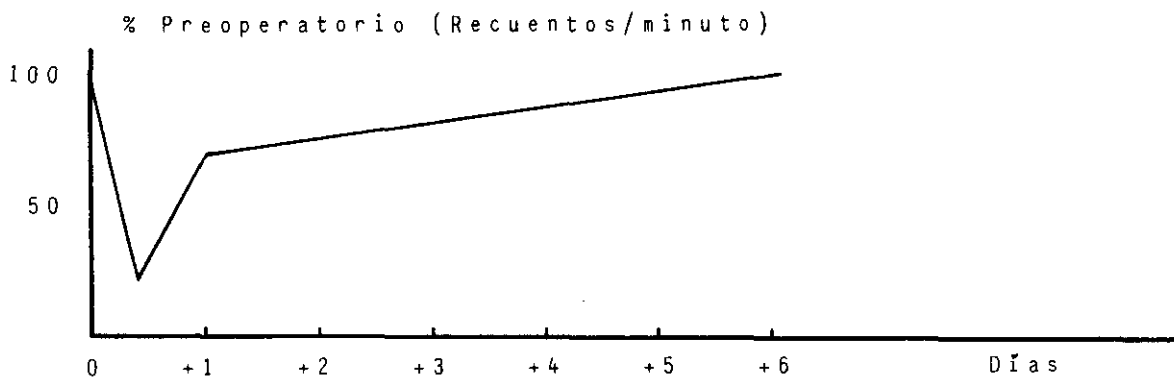


Fig. II-89. Cultivo mixto de linfocitos y agresión quirúrgica

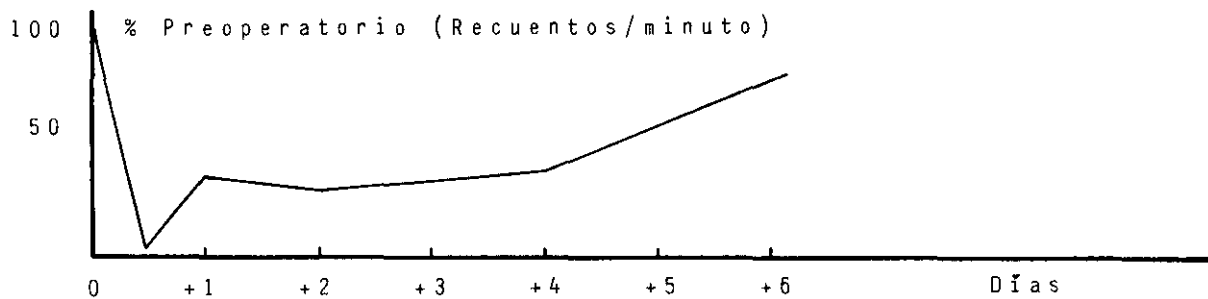


Fig. II-90. Estimulación linfocítica (PHA) y agresión quirúrgica

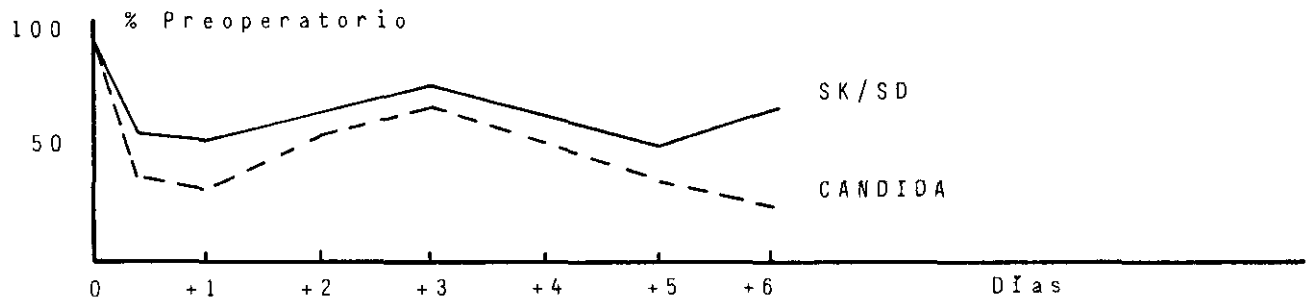


Fig. II-91. Hipersensibilidad dérmica retardada y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

La inmunodepresión per-postoperatoria, consecuencia de las alteraciones cuantitativo-cualitativas de la población linfocitaria T, que afecta al " sistema celular inmunitario específico " parece reconocer en el aspecto hormonal del estrés su factor causal más importante, con un mecanismo fisiopatológico de células supresoras, una proporcionalidad con el grado de agresión quirúrgica y su duración, todo ello unido a un carácter de temporalidad.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

4.3. Alteraciones de la inmunidad específica humoral

El sistema inmunológico está integrado por dos componentes principales: La inmunidad celular y la inmunidad humoral. Estos componentes se desarrollan a lo largo de vías de diferenciación separadas pero interrelacionadas, donde intervienen diversos tipos celulares y tejidos, constituyendo el linfocito la célula central inmunológica.

La investigación de diversos marcadores sobre las membranas linfocitarias y sus actividades funcionales, han permitido identificar dos poblaciones linfocitarias principales, designadas como linfocitos T (véase pg. 464) y linfocitos B; aunque representan poblaciones diferentes, existen múltiples mecanismos de cooperación entre ambas series linfocitarias.

Los linfocitos B, así denominados por desarrollarse en la bolsa de Fabricio en las aves y en la médula ósea de algunas especies (quizá incluida la humana), junto a su progenie, las células plasmáticas, son los responsables de las funciones innatas de la inmunidad humoral, expresadas a través de la producción de ciertas proteínas plasmáticas circulantes denominadas anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas (Igs) son las moléculas proteicas que portan actividad de anticuerpos, es decir, la propiedad de combinarse específicamente con la sustancia que provocó su formación (antígeno); con la posible excepción de los anticuerpos naturales, los anticuerpos (Ac) se originan como respuesta orgánica a las sustancias extrañas introducidas en el cuerpo.

Las inmunoglobulinas son un grupo de glucoproteínas presentes en el suero y en los líquidos intersticiales de todos los mamíferos. En la mayoría de los animales superiores se conocen cin

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

co clases distintas de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Que a partir de una estructura básica común, consistente en dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas (cadenas L) y otras dos cadenas polipeptídicas pesadas, también idénticas, cadenas H enlazadas por puentes disulfuro, difieren entre sí por el tamaño, la carga, la composición de aminoácidos y el contenido en glúcidos. La diferencia entre las diversas clases de inmunoglobulinas, cada una es también muy heterogénea, va a venir determinada por el tipo de cadena H lo que dará origen a las diferentes clases (IgG, IgA, IgM...) y subclases (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1...). Electroforéticamente, las inmunoglobulinas (Igs) muestran una gama única de heterogenidad que se extiende desde la fracción γ hasta la α del suero normal. En general, la clase IgG es la que presenta mayor heterogenidad de carga, mientras que el resto de las clases tienen una movilidad más limitada en las regiones lentas (β) y rápida (γ).

En base a una renuncia ético-moral de administrar antígenos extraños a los pacientes quirúrgicos, los estudios en el hombre relativos a los efectos del traumatismo y de la lesión sobre la inmunidad específica humoral, se han limitado a la cuantificación de los niveles séricos de Igs, totales o sus diversas clases.

Wingard (1967)^{692..} y Humphrey (1969)^{319..} demostraron que, tras la exposición prolongada a diversos agentes anestésicos, se reducía el número de células esplénicas productoras de anticuerpos. El hecho de que la anestesia produjera una depresión mínima en el conteo de linfocitos B, sugirió que el estresante del acto anestésico fuese el factor más importante al respecto (Viljanen 1973^{672..}, Cooper 1974^{115..}), aun cuando Dellon (1974)^{156..}

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

apuntó la necesidad de referirse tanto al porcentaje como al número absoluto de linfocitos B, ya que un descenso en las proporciones de las distintas subpoblaciones linfocitarias no implicaría, necesariamente, una disminución del número absoluto de los linfocitos B.

Diversos investigadores (Slade 1975^{6 2 2...}, Kehlet 1977^{3 4 8...}, Yeu-Tsu Lee 1978^{7 0 4...}, Genetet 1982^{2 3 7...}) han referido decrementos de la subpoblación linfocitaria B en relación con la actuación quirúrgica, que en determinados pacientes seniles fué relacionada "per se" con la edad (Cobleigh 1980)^{1 0 3...}. Otro autores, Navarro 1983^{4 7 3...}, no pudieron detectar una alteración, de signo negativo, en el conteo de los linfocitos B durante la intervención quirúrgica.

La producción de anticuerpos, a partir de células esplénicas productoras de los mismos, se vió reducida tras la exposición de estas poblaciones celulares a diversos agentes anestésicos (Wingard 1967^{6 9 2...}, Humphrey 1969^{3 1 9...}), si bien los anticuerpos preformados (Igs) resultaban, en general, inalterados (Cohen 1972)^{1 0 6...}.

Bruce (1972)^{7 3...} y Jubert (1973)^{3 3 6...} comprobaron la capacidad de los linfocitos humanos de sangre periférica para experimentar transformación blástica después de su exposición a fármacos anestesiológicos (halothane, ciclopropano, éter, óxido nitroso...) detectando una inhibición de las capacidades mitógenas de ambas series linfocitarias (T y B); el pentobarbital indujo producción de anticuerpos (Igs) por las células esplénicas de ratas y ratones; Waldren (1972)^{6 7 7...} obtuvo resultados contradictorios sobre los efectos del halothane y el ácido trifluoroacético en relación con la transformación blástica linfocitaria.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En experimentación con cobayas, Cooper (1974)^{115..} produjo inmunización con glóbulos rojos de carnero (antígeno dependiente de las células T) y/o con polisacárido neumocócico (antígeno independiente de las células T) en el transcurso de una intervención quirúrgica experimental (colecistectomía), comprobando que la respuesta de anticuerpos (Igs) a los eritrocitos de carnero fué más débil que al polisacárido neumocócico, aunque ambas reacciones fueron subnormales, y la anestesia solamente no podría condicionar tal diferencia.

En un intento de correlacionar el estado nutricional con la funcionalidad del sistema inmunitario humoral específico, varios investigadores (Smythe 1971^{627..}, Cooper 1974^{116..}, Neumann 1975^{475..}, Suskind 1976^{642..}, Espí 1986^{188..}) estudiaron la influencia del estado de la proteína visceral sobre el comportamiento postoperatorio de las Igs, deduciendo que la célula linfocitaria B se mantenía dentro de una situación funcional aceptable, sin hallar grandes variaciones en los niveles citados.

En 1969, Arturson^{21...} constató una disminución de todas las inmunoglobulinas séricas (Igs) después de lesiones térmicas en pacientes adultos, con un descenso máximo al 5º día, y recuperación a la normalidad hacia el final de la 2ª semana.

Una auténtica pléyade de autores (Hairston 1969^{271..}, Cohnen 1972^{107..}, Parker 1972^{507..}, Gierhake 1973^{243..}, Dittrich 1975^{161..}, Yoginder 1977^{705..}, Hahn-Pedersen 1978^{270..}, Menzel 1979^{435..}, Navarro 1981^{472..}...) en estudios realizados sobre grupos de pacientes sometidos a Cirugía encontraron variaciones negativas en las tasas de Igs séricas, considerando sus resultados como una manifestación del mecanismo depresor que afectaría a la respuesta del sistema inmunológico humoral frente a la agresión operatoria. Trabajos clínicos que se asentaron sobre experimenta

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ción animal, sometiénolos a un tipo estandar de intervención quirúrgica que permitió deducir la existencia de una disfunción en la ampliación o estados de cooperación de las respuestas inmunológicas (Cooper 1974)^{115..}.

Según Davey (1977)^{150..} el descenso de las Igs sería debido a un trastorno funcional de los linfocitos B, en estrecha relación con la edad del paciente. Años después, Cobleigh (1980)^{103..} observó una disminución del número de linfocitos B en los individuos seniles; tras el traumatismo operatorio, el paciente senecto tendría una respuesta de síntesis de la subpoblación linfocitaria B menor que la existente en los individuos jóvenes o de edad media (en sujetos con edades superiores a 60 años, se hallan descensos medios de las Igs superiores a los pacientes de menor edad).

Para Maeso (1977)^{410..} y Navarro (1981)^{472..} el tiempo de duración de la intervención influiría en el comportamiento postoperatorio de las Igs, dato no corroborado por otros investigadores (Espí 1986)^{188..}; tal vez debido a la desigualdad en el dintel de separación establecido entre los grupos en estudio.

Cohen (1972)^{107..}, Dittrich (1975)^{161..} y Navarro (1981)⁴⁷² encontraron una depresión de la tasa sérica de Igs en los diferentes días del postoperatorio inmediato, que coincidía con los cambios de las subpoblaciones linfocitarias OKT4⁺ y OKT8⁺, lo cual resultaría absolutamente lógico ya que en la actualidad, no parece haber dudas sobre el papel inductor-supresor que estas subpoblaciones T ejercen sobre la biosíntesis y liberación de las Igs por los linfocitos B (Pandolfi 1982)^{504..}, Morimoto 1982^{459..}, Yenokida 1982^{703..}).

En relación con el estado nutricional, Espí (1986)^{187..} aportó que en aquellos pacientes cuya masa magra corporal se encontraba

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

menguada, mostraban unos descensos postoperatorios de las Igs séricas mayores que en los que no presentaban tal descenso.

Por el contrario, a otros autores (Slade 1975^{622..}, Genetet 1982^{237..}) no les fué posible evidenciar alteraciones significativas de los dinteles séricos de las Igs.

La exposición a agentes anestésicos, según Werner (1967)^{686..} produce descensos transitorios de la IgG. En una serie de 28 personas que sufrieron quemaduras, Kohn (1969)^{362..} encontró mínimos descensos de la concentración sérica de IgG; sin embargo, en algunos pacientes que fallecieron, el dintel de IgG se redujo muy significativamente, resultados parejos a los obtenidos por Bjornson (1977)^{49...}. En intervenciones con derivación cardiopulmonar Parker (1972)^{507..} detectó decremento de la IgG en el suero durante el periodo postoperatorio inmediato, aunque los valores permanecían dentro del rango normal. En estudios con pacientes que desarrollaron una infección postoperatoria, Alexander (1974)^{8...} y Howard (1974)^{311..} comprobaron unos niveles medios, al 5º día, de IgG inferiores a los hallados inmediatamente tras la intervención, lo cual podía indicar una ausencia de recuperación que favorecería, en asociación con otros factores, el proceso infeccioso. Para Ditrich (1975)¹⁶¹, resulta interesante recabar en el hecho de que si bien la edad no parece influir notablemente en el grado de descenso inicial de la tasa de IgG, sí que parece un factor decisivo en cuanto a que en los pacientes mayores de 60 años no se observaba ninguna activación inmunológica al 7º día del postoperatorio, ni siquiera ante un estímulo tan potente como era una transfusión sanguínea, lo que coincidiría con la experiencia clínica de una mayor morbi-mortalidad postoperatoria en los ancianos. Como reseñara Maeso (1977)^{410..}, no es de extrañar que la transfusión sanguínea (con su entrada de proteínas extra-

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

ñas) tenga un importante efecto sobre la inmunidad humoral específica, con marcados descensos de la IgG sérica, quizá porque el plasma y la sangre perfundidas durante el acto operatorio no serían capaces de restituir al organismo su capacidad inmunitaria, en base a la desnaturalización y pérdida de actividad de los anticuerpos, así como a su destrucción autocatalítica. Stocker, en 1979^{639...}, puso de manifiesto que si bien los niveles de Igs bajaban después del acto quirúrgico, una dificultad especial radicaba en la existencia de un amplio rango de dispersión de los valores individuales tanto pre como postoperatorios, no obstante parecía deducirse que ni derivación cardiopulmonar ni la aplicación de los fármacos anestésicos constituían factores determinantes del descenso sérico de la IgG, responsabilizando al mecanismo proteolítico postoperatorio causante máximo de la hipogammaglobulinemia G. Navarro (1981)^{472...} ratificó que la cirugía mayor determinaba una depresión importante de la IgG sérica, que podía tener importancia en la incidencia de infecciones postoperatorias. Espí (1986)^{187...} reporta descensos muy importantes de la IgG en pacientes mayores de 60 años.

En pacientes quemados, Kohn (1969)^{362...} relató mínimos decrementos de la IgA sérica, al igual que Bjornson (1977)^{49...}. Navarro (1981)^{472...} no pudo demostrar modificaciones significativas de la IgA, en pacientes intervenidos quirúrgicamente, al igual que le sucediera a Durán (1984)^{174...}. En enfermos sometidos a resecciones digestivas, Espí (1986)^{188...} refirió un descenso notable de la IgA, correlacionado con la cuantía de la masa magra corporal.

Sujetos intervenidos y que recibieron trasfusiones sanguíneas peroperatorias, mostraron enormes aumentos tardíos de la tasas de IgM (Barret 1972)^{32...}, que dicho autor explicó por ser la IgM el anticuerpo de mayor actividad lítica para los hematíes y

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

la isohemaglutinina, anticuerpo natural, de los grupos sanguíneos ABO y Rh.

Alexander (1974)^{8...8} y Howard (1974)^{311...} apreciaron que los pacientes con infecciones tras la Cirugía, presentaban en el 5º día del postoperatorio niveles medios de IgM inferiores a los hallados inmediatamente tras la intervención, lo que indicaría una ausencia de recuperación favorecedora de la infección, en asociación con otros factores; observaciones semejantes refirieron Yoginder (1977)^{705...} y Navarro (1981)^{472...}.

Según Ditrich (1975)^{161...}, la edad no parecía influir notablemente en los grados de descenso inicial de la tasa de IgM, pero en los pacientes mayores de 60 años se obtenían unos decrementos muy significativos de la IgM (Navarro 1981)^{472...}, por lo que a esas edades si podía erigirse como un factor pronóstico decisivo

Para Navarro (1981)^{472...}, en estudios sobre pacientes sometidos a cirugía mayor, el acto quirúrgico determina una depresión de la inmunidad humoral específica entre el 1º y 4º días, con decrementos significativos de la IgG e IgM, y una reacción positiva o estimulante de la IgM al 7º día.

Diversos mecanismos han sido propuestos para tratar de dilucidar la etiopatogenia de las alteraciones del sistema humoral específico:

- Como una manifestación de la depresión de la respuesta del sistema inmunológico humoral en el postoperatorio inmediato (Hairston 1969^{271...}, Cohen 1972^{107...}, Parker 1972^{507...}, Gierhake 1973^{243...}, Dittrich 1975^{161...}, Yoginder 1977^{705...}).

- Por posibles variaciones del estado nutricional inducidas por el acto quirúrgico (Smythe 1971^{627...}, Cooper 1974^{116...}, Neumann 1975^{475...}, Suskind 1976^{642...}, Espí 1986^{188...}).

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

- En relación con los cambios de las subpoblaciones linfocitarias OKT4⁺ y OKT8⁺, dado el papel inductor y supresor que las mismas desarrollan sobre la síntesis y la liberación de las Igs a partir de los linfocitos B (Cohen 1972^{107..}, Dittrich 1975^{161..}, Navarro 1981^{472..}).

- Debido a la entrada masiva de abundantes sustancias antigénicas (bacterias, diferentes tipos de suturas, ligaduras, talco, polvo, detritus hísticos y celulares, proteínas plasmáticas vehiculizadas por la sangre o sus fracciones cuando son perfundidas...) en el torrente circulatorio en el momento de la intervención quirúrgica y/o en gran proximidad cronológica con la misma. Esta hipótesis explicaría el descenso más precoz de la IgM con respecto a la IgG, puesto que la IgM tiene mayor afinidad, en general, por los antígenos al disponer de 5-10 valencias frente a las 2 valencias de la IgG; resulta también conocido que la intervención de la IgM es más precoz y fugaz que la de la IgG en los mecanismos de defensa humoral (Cohnen 1972^{107..}, Dittrich 1975^{161..}, Navarro 1981^{472..}).

En conclusión, de nuevo el aspecto hormonal del estrés va a constituir el factor más importante responsable de la inmunosupresión humoral específica posoperatoria, más que los fármacos anestésicos o las diferentes técnicas anestesiológicas "per se" (incluyendo las acciones deletéreas del halothane).

La depresión de las tasas séricas de Igs coincide en el tiempo con las alteraciones del cociente OKT4⁺/OKT8⁺ observadas en el transcurso de la intervención quirúrgica.

Las alteraciones de la inmunidad humoral específica resultan más intensas en los pacientes ancianos, en las intervenciones de larga duración, en los sujetos perfundidos con sangre total o de

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

rivados de la misma (cencentrados de hematíes, plasma...), en de terminadas técnicas quirúrgicas (gastrectomías, herniorrafias), en pacientes sometidos a ayunos prolongados y fluidoterapia, en los casos clínicos que presentaron infecciones postoperatorias.

En conjunto, la cirugía mayor va a determinar una depresión del sistema humoral específico entre el 1º y el 4º días postoperatorios, con descenso significativo de la IgG e IgM, que al cabo de una semana retornará a los valores hallados preoperatoriamente, e incluso los superará, debido a una reacción estimuladora del sistema inmune humoral específico.

Las modificaciones de las diversas Igs, en relación con la intervención quirúrgica, van a influenciar negativamente (infecciones...) la evolución postoperatoria, con trascendental importancia en determinados tipos de Cirugía (trasplantes de órganos, extirpación de tumores...).

Podría afirmarse que los efectos de la intervención quirúrgica sobre la inmunidad humoral específica, mediada por los linfocitos B, están todavía pendientes de ser estudiados con precisión. Hipotéticamente, los pacientes podrían recibir diversos antígenos, aprobados para uso humano, tales como toxoides diftérico y tetánico o vacunas virales, que permitirían la valoración de la respuesta de anticuerpos frente a antígenos. Estudios con alcance suficiente para establecer una correlación entre el grado de trauma quirúrgico (difícil de cuantificar) y la respuesta primaria, o secundaria, del anticuerpo al antígeno agresor permitirían un mejor entendimiento de la inmunidad humoral específica en relación con la agresión. Entre los factores a investigar, destacarían: Vías de administración del antígeno (Ag), clase de anticuerpos (Ac), relación temporal entre el reto antigénico y la intervención quirúrgica o lesión.

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

En las Figs. II-92, 93, 94 y 95 se muestran gráficamente las variaciones del porcentaje de linfocitos B, IgG, IgA e IgM en relación con la intervención quirúrgica.

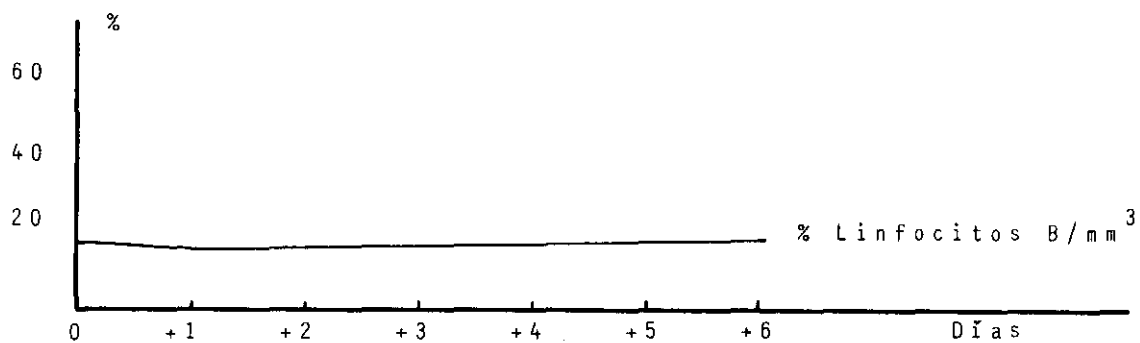


Fig. II-92. Porcentaje de linfocitos B y agresión quirúrgica

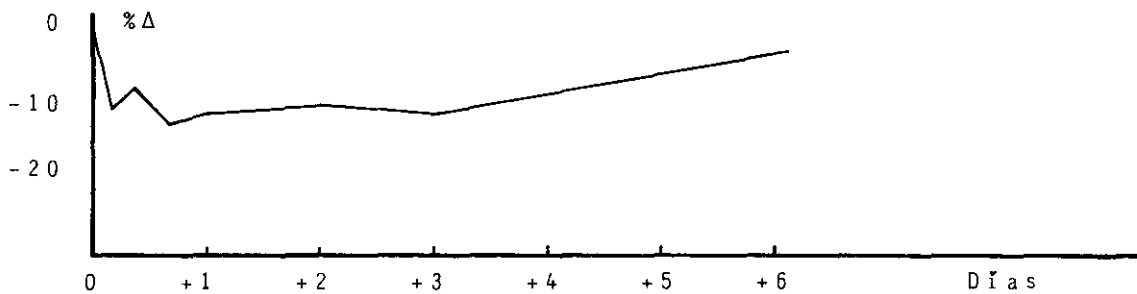


Fig. II-93. Niveles séricos de IgG y agresión quirúrgica

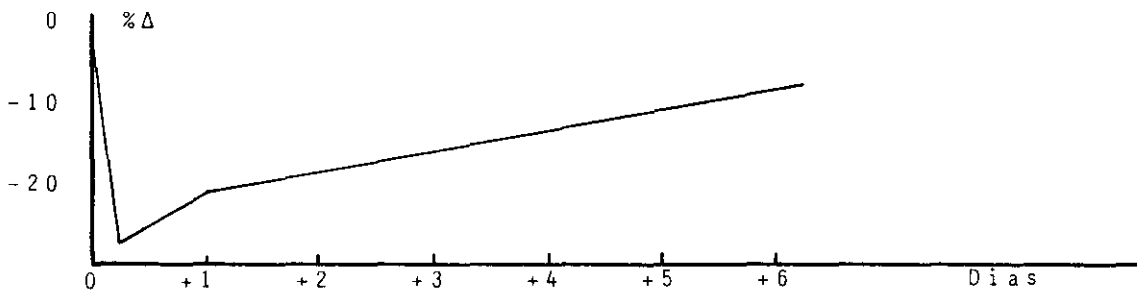


Fig. II-94. Niveles séricos de IgA y agresión quirúrgica

II.- LA INTERVENCION QUIRURGICA

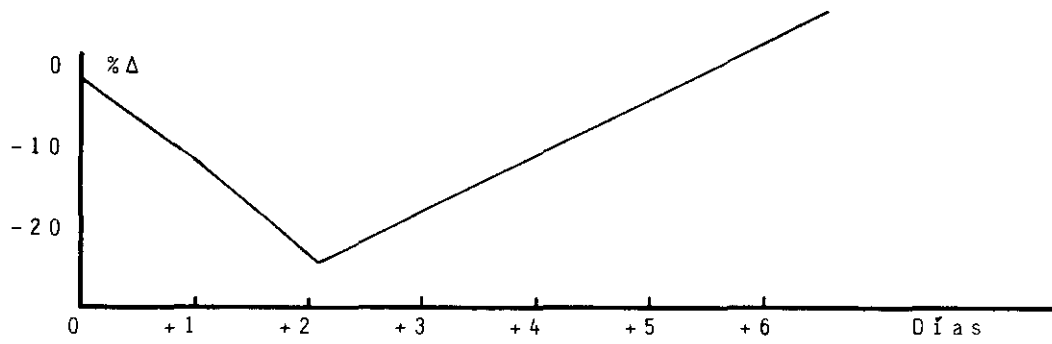


Fig. II-95. Niveles séricos de IgM y agresión quirúrgica

ABRIR CAPÍTULO III

